

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

Pääkirjoitus	3	Lääkitysturvallisuus on osa potilasturvallisuutta, onko lääketurvallisuus? <i>Erkki Palva</i>
	4	Etenevien muistisairauksien lääkehoidon aloittaminen ja lopettaminen <i>Raimo Sulkava</i>
	7	Lääkitysturvallisuuden auditointi Satakunnan keskussairaalassa <i>Ercan Celikkayalar Marja Airaksinen Leena Astala</i>
	10	Lääkemarkkinoinnin ja -informaation valvonnasta <i>Kristiina Pellas Erkki Palva</i>
Uutta lääkkeitä	14	Agomelatiini <i>Pirkko Paakkari</i>
	15	Dapoksetiini <i>Pirkko Paakkari</i>
Haittavaikutuksista	17	Telitromyyysiini ja näköhäiriöt <i>Alpo Vuorio Radhakrishnan Rajaratnam</i>
	20	Lääkeviranomaisen laboratorio valvoo <i>Paula Korhola Ari Lehtola Eila Nokelainen Pia Pihlavisto Jaana Vesterinen Tom Wikberg</i>
Kasvirohdosvalmisteet	24	Kasvimateriaalin alkuperä- ja epäpuhtaustietojen olemassaolon tärkeys <i>Sari Koski</i>
Biologiset lääkkeet	26	Euroopan lääkeviraston 6. komitea aloitti työnsä <i>Paula Salmikangas</i>
Eläinlääkkeistä	27	Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutukset 2008 <i>Jonna Kumpulainen</i>

Lue TABUa myös Lääkelaitoksen verkkosivuilta www.laakelaitos.fi/julkaisut/TABU tai etsi vapaa sana -haulla TABUista artikkeleita Terveysportista http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat.koti?p_db=tab



Erkki Palva
Osastopäällikkö, professori
Lääkelaitos

Pääkirjoitus

Lääkitysturvallisuus on osa potilasturvallisuutta, onko lääketurvallisuus?

Sosiaali- ja terveysministeriö julkisti tämän vuoden tammikuussa suomalaisen potilasturvallisuusstrategian 2009–2013. Strategian tavoitteena on vaikuttava ja turvallinen hoito. Toimintayksikön tasolla tätä toteutetaan noudattamalla sellaisia periaatteita ja toimintatapoja, jotka varmistavat hoidon turvallisuuden ja suojaavat potilasta vahingoittumasta.

Potilasturvallisuuden edistämisessä keskeisessä asemassa ovat koulutus, prosessit ja rakenteet, hyvät käytännöt ja virheistä oppiminen. Puhutaan siis organisaatioiden ja niissä toimivien ihmisten toiminnasta ja tästä toiminnasta johtuvien vaaratapahtumien ehkäisemisestä.

Lääkehoidon toteuttamiseen liittyvä potilasturvallisuuden osa-alue on lääkiturvallisuus, joka kattaa prosesseja lääkkeen määräämisestä aina lääkkeen potilaalle antamiseen ja siihen liittyvään seurantaan asti. Prosessien kehittäminen edellyttää tuekseen toimenpiteiden toteutumisen mittareita. Tässä numerossa ilmestyvässä kirjoituksessa on tarkasteltu lääkiturvallisuuden mittareita ja auditoimia kehittämisen välineenä sairaalaympäristössä.

Läketurvallisuus ymmärretään usein tietyllä tavalla lääkiturvallisuuden vastapariksi siten, että siinä on kyse pelkästään suppeasti ajatellusta tuoteturvallisuudesta ja aineen ominaisuuksien arvioinnista. Jo lääkkeen määritelmä sisältää paitsi havaittavissa olevan farmakologisen vaikutuksen, myös käyttötarkoituksen. Jotta joku lääke olisi käyttötarkoituksessaan turvallinen, ollaan jo läkehoidon

prosessin ohjauksen kanssa tekemisissä. Lääkkeiden haittavaikutusten yleisyyttä koskevissa tutkimuksissa on hyvin yhdensuuntainen havainto se, että yli puolet sairaalaanottoon johtaneista lääkkeiden haittavaikutuksista olisi ehkäistävissä. Näissä tapauksissa on siis kyse prosessia parantamalla tapahtuvasta turvallisuuden lisäämisestä.

Myyntiluvan saava lääkevalmiste on paljon muutakin kuin käyttöpakkauksessa oleva kemiallinen yhdiste. Sen myyntiluvan yhteydessä osaksi tuotetta on hyväksytty laaja tietopaketti, valmisteyhteenvedo, joka määrittelee mm. annostuksen, käyttöaiheet, vasta-aiheet käytölle, tarvittavat varotoimenpiteet ja seurannat sekä ottaa mahdollisesti kantaa siihen kuinka lääkevastetta tai mahdollista haittojen ilmenemistä tulee seurata. Usean uuden lääkkeen käytön ehtona on lisäksi riskien minimointiin tähtääviä koulutuspaketteja. Lääkkeen käyttäjälle vastaavaa tarpeellista tietoa on sisällytetty pakkausselosteeseen.

Vastapariajattelun sijasta lääke- ja lääkiturvallisuus on nähtävä saumattomana jatkumona niin, että huolehditaan siitä, että lääkkeistä saadaan paras teho ja potilaita voidaan suojata haitoilta. Ei riitä, että turvallisuutta ohjaava teksti on oikein valmisteyhteenvedossa, sen täytyy myös näkyä oikealla tavalla käytännön toteutuksessa. Toisaalta tieto käytännön läkehoidon turvallisuusongelmista on tärkeä keino parantaa käyttöä ohjaavaa tuoteinformaatiota.



Raimo Sulkava
Geriatrian professori
Kuopion yliopisto

Etenevien muistisairauksien lääkehoidon aloittaminen ja lopettaminen

Suomessa on markkinoilla neljä lääketta muistisairauksiin. Donepetsiili, galantamiini ja rivastigmiini ovat asetyylikoliiniesteraasin (AKE) estäjiä ja memantiini NMDA-reseptoriantagonisti. AKE-estäjien käyttöaiheena on lievän ja kohtalaisen vaikean Alzheimerin taudin oireenmukainen hoito ja memantiinin käyttöaiheena kohtalainen tai vaikea Alzheimerin tauti. Lisäksi rivastigmiiniä käytetään lievän ja kohtalaisen vaikean Parkinsonin tautiin liittyvän demencian hoitoon. Alzheimer-lääkkeitä on ollut Suomessa käytettävissä vuodesta 1996 lähtien ja Kelan peruskorvattavuus niillä on ollut vuodesta 1998 lähtien geriatrian tai neurologian erikoislääkärin B-lausunnolla. Suomessa AKE-lääkkeitä ja memantiinia käytetään 2–3 kertaa enemmän kuin muissa Pohjoismaissa (kuva 1). Tämä on myönteinen asia ja liittyy suomalaisten lääkärin, erityisesti neurologien ja geriatrien, aktiivisempaan muistipotilaiden diagnostiikkaan ja lääkehoitoon. Sen sijaan hoivapuolella muut Pohjoismaat lienevät Suomea edellä.

Mitä hyötyä lääkkeitä on Alzheimerin taudissa

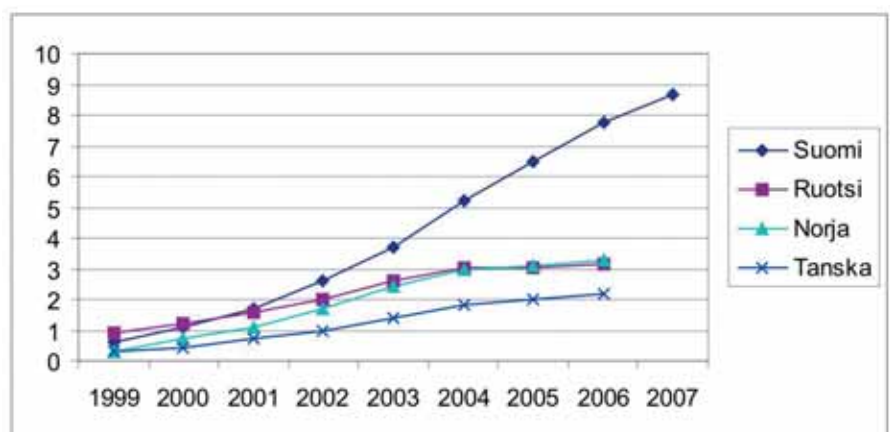
Lääkkeet parantavat kognitiivisia oireita, vaikkakin vaikutus uuden oppimiseen on vähäinen. Mieli-

ala ja aktiivisuus paranevat usein, samoin käytösoireet vähenvät. Menetettyjä IADL- ja ADL-toimintoja voi tulla takaisin. Lääkkeet eivät pysäytä oireiden etenemistä, mutta hidastavat sitä. Tämä näkyy kotihoidon ajan pitenemisenä. Useimmissa tapauksissa positiiviset vaikutukset eivät ole dramaattisia, mutta kylläkin selvästi lähipiiriin havaitsemia. Vaikutukset ovat samantaisia myös sairauksien sekamuodoissa (Alzheimerin tauti + Lewyn kappale-tauti, ja Alzheimerin tauti ja vaskulaarinen aivosairaus). Valtaosalla Lewyn kappale-taudin kriteerit täyttävistä potilaista on myös Alzheimer-muutoksia aivoissa.

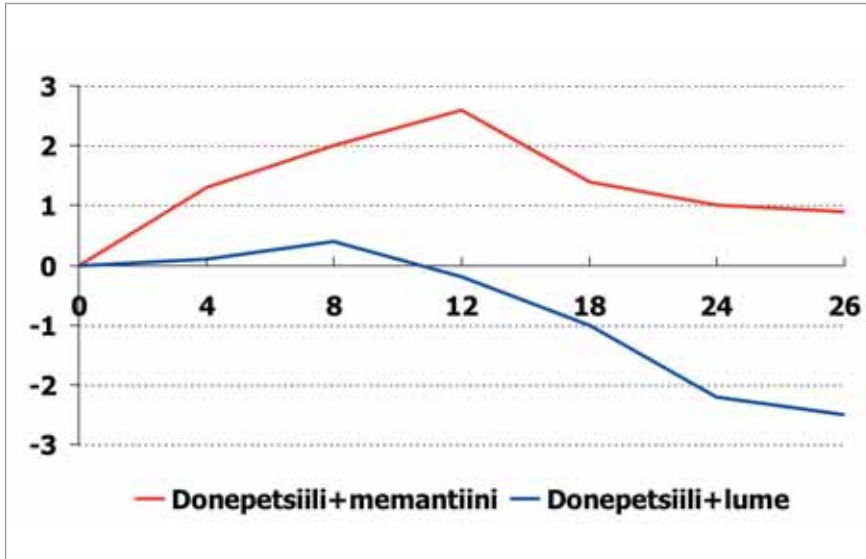
Lääkityksen aloittaminen

Nykyisin käytetään mieluummin termiä muistisairaudet kuin demenciat, koska esimerkiksi Alzheimerin taudin diagnoosivaiheessa suuri osa potilaista ei täytä vielä demencian kriteerejä.

Lääketutkimusten tulosten mukaan kannattaa AKE-lääkitys aloittaa mahdollisimman pian Alzheimerin taudin diagnoosin jälkeen (1). Kliinisen työn kokemukset tukevat tätä havaintoa. Kuitenkaan hoidosta ei ole hyötyä ennaltaehkäisevänä hoitona suuren riskin potilailla, esimerkiksi MCI:ssä (*mild cognitive impairment*) (2).



Kuva 1. Dementiaalääkkeiden käyttö Pohjoismaissa vuosina 1999–2007, DDD/1 000 as/vrk (3).



Kuva 2. Donepetsiilin ja memantiinin yhdistäminen toimintakyvyn ja ajan (kk) funktiona (4).

Millä lääkkeellä aloitetaan

Lääkitys aloitetaan jollakin kolmesta AKE-lääkkeestä. Selviä tehoeroja niillä ei ole voitu osoittaa, vaikka yksilötasolla toinen lääke voikin osoittautua toista paremmaksi. Potilaalle ja hänen omaisilleen on syytä kertoa ennen lääkityksen aloittamista epärealististen odotusten välttämiseksi, että lääke ei ole muistilääke, jolla ”lähimuisti” kohentuu.

Usein lääkitystä aloitettaessa ongelmaksi muodostuvat ruoansulatuskanavan haittavaikutukset: pahoinvointi, jopa oksennukset, ilmavaivat ja ripuli. Annosten hidas nostaminen on tärkeää. Ensimmäisellä kerralla ei useinkaan kannata laatia potilaille annosten nosto-ohjelmaa suurimpaan sallittuun annokseen saakka, koska erilaisia ongelmia tulee usein. Ainakin helppo yhteydenottomahdollisuus lääkäriin pitää olla olemassa. Muuten potilaat saattavat turhaan lopettaa hankalaksi koetun lääkityksen. Nykyään rivastigmiinista on saatavilla myös vain vähän ruoansulatuskanavan oireita aiheuttava depotlaastari, joka on vaihtoehto herkästi haittavaikutuksia saaville potilaille.

AKE-lääkettä aloitettaessa on varovaisuutta noudatettava sellaisten potilaiden kanssa, joilla on hidas pulssi, *sick sinus* -oire-

yhtymä tai pitkä QT-aika. Koli-nergisinä lääkkeinä AKE-lääkkeet voivat aiheuttaa sydämen harvaylöntisyyttä tai johtumishäiriöitä.

Valitettavan usein näkee, että jopa erikoislääkäri on määrännyt memantiinin ensimmäiseksi ja ainoaksi lääkkeeksi. Sillä on AKE-lääkkeitä vähemmän haittavaikutuksia, mutta toistaiseksi sen näyttö on pääosin kohtalaisen vaikean ja vaikean Alzheimerin taudin hoidosta. AKE-lääkkeiden käyttö diagnoosin jälkeen onnistuu lähes kaikilla potilailla, jos käytetään tarpeeksi pieniä annoksia. On muistettava, että AKE-lääkkeen suurin sallittu annos ei läheskään aina tuota parasta mahdollista lopputulosta. Haittavaikutusten lisäksi potilaalle voi tulla liiallista aktivoitumista aiheuttaen muun muassa levottomuutta ja unettomuutta, jopa aggressiivisen käyttäytymisen lisääntymistä.



AKE-estäjä ja memantiini yhdessä

Kun AKE-lääkkeen tehoa alkaa hiipua, niin lääkityksen voidaan liittää mukaan memantiini (kuva 2). Yleensä AKE-lääkitystä ei kannata tällöin lopettaa, koska toimintakyky useimmiten heikkenee. AKE-lääkkeet ja memantiini sopivat hyvin yhdessä käytettäväksi ja niiden yhteinen teho ylittää AKE-lääkkeen tehon yksistään. Haittavaikutuksena voi tulla liiallista ja haitallista aktiivisuutta, jolloin annoksia pitää vähentää tai memantiini jättää pois. Memantiinin lisäämiseen hoitoon jo varhaisvaiheessa tarvitaan lisänäyttöä, vaikka yhdessä jälkikäteisessä tutkimuksessa alusta lähtien yhdistelmä-lääkitystä saaneilla toimintakyky olikin parempi kolmannen vuoden jälkeen (5).

Milloin lääkitys lopetetaan

Alzheimerin taudin lääkitys lopetetaan, kun sillä ei ole enää vaikutusta toimintakykyyn, subjektiiviseen vointiin tai oireisiin. Luonnollinen ajankohta lääkityksen hyödyllisyyden tarkasteluun on potilaan siirtyminen pois kotihoidosta. Useimmiten lääkitystä kannattaa tässä vaiheessa jatkaa, mutta jos on epäily lääkityksen tarpeettomuudesta, voidaan pitää 1–2 viikon lääketauko. Jos tauon aikana kunto heikkenee, lääkitys on syytä aloittaa uudelleen. On selvä, että taudin edettyä vaikeasteiseksi, lääkkeiden mahdolliset haittavaikutukset useimmiten ylittävät hyödyn.

Vielä laitoshoitovaiheessakin Alzheimer-lääkkeitä voidaan käyttää käytösoireiden hoidossa korvaamaan ongelmallisia anti-psykootteja (6). Sekä AKE-lääkkeillä että memantiinilla, tai niiden yhdistelmällä, voi olla huomattavaakin vaikutusta esimerkiksi harhaisuuteen, levottomuuteen ja aggressiivisuuteen. Lääkkeiden antoa helpottaa se, että niitä voidaan antaa tippoina, liukenevana tablettina tai laastari-muodossa. Pääsääntöisesti käytösoireiden hoito kannattaa ainakin aloittaa pienillä lääkeannoksilla. Vaikutukset ovat kuitenkin

yksilöllisiä ja tuloksia on vaikeaa ennustaa etukäteen. Hoitohenkilökunnan pitää olla hyvin informoitu lääkkeiden toivotuista ja mahdollisista epätoivotuista vaikutuksista. Joskus levottomuuden ja aggressiivisuuden vuoksi joudutaan Alzheimer-lääkkeet ja muut aktivoivat lääkkeet, kuten masennuslääkkeet, lopettamaan ainakin väliaikaisesti.

Teho muissa sairauksissa

On monia sairauksia ja tiloja, joissa AKE-lääkkeiden vaikutusta on tutkittu. Niillä on pyritty parantamaan erityisesti vireyden tilaa, keskittymistä ja aktiivisuutta sekä vähentämään käytösoireita. Tutkimukset ovat olleet yleensä pieniä, mutta positiivisen tuloksen antavia. Tällaisia sairauksia ovat muun muassa vaskulaarinen aivosairaus, Lewyn kappale-tauti, aivovammojen ja resusitaation jälkitilat, pitkittynyt delirium ja kehitysvammaisten kognition heikkeneminen iän myötä. Mielestäni AKE-lääkkeitä voidaan hyvin kokeilla tällaisissa tapauksissa, koska ne saattavat korvata haitallisempia lääkkeitä, kuten antipsykootteja. Kela-korvausta lääkkeistä ei tällöin saa.

Lääkehoidon tulevaisuus

Lähivuosina EMEAan on tulossa myyntilupahakemuksia uusista Alzheimerin tautia hidastavista lääkkeistä tai rokotteista. Näillä voitaneen entisestään pidentää kotihoitovaihetta. Valistuneena arvauksena voisin esittää, että Alzheimerin taudin tautiprosessin pysäyttävä tai jopa ennaltaehkäisevä hoito on käytössä kymmenen vuoden kuluessa.

• *Yleensä hoitotulos on sitä parempi, mitä aikaisemmin hoito aloitetaan Alzheimerin taudissa.*

• *Lääkeannokset ovat yksilöllisiä, eivätkä suurimmat sallitut annokset aina ole tarpeen varsinkaan iäkkäillä potilailla, joille tulee helposti haittavaikutuksia.*

• *Lääkitys on syytä lopettaa silloin, kun potilas ei saa siitä enää käytännön hyötyä.*



Kirjallisuus

1. Seltzer B. Cholinesterase inhibitors in the clinical management of Alzheimer's disease: importance of early and persistent treatment. *J Int Med Res* 2006;34:339–47.
2. Raschetti R ym. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007;4(11):e338.
3. Laitinen Marja-Liisa. Kuvan tiedot perustuvat pohjoismaisiin lääkekulutustilastoihin, jotka ovat saatavissa mm. Lääkelaitoksen verkkosivujen kautta: <http://www.laakelaitos.fi/laaketieto/kulutustiedot>
4. Schmitt FA ym. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:255–62.
5. Atri A ym. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008;22:209–22.
6. Schneider LS ym. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006;355:1525–38.

sekä lisäksi

Alzheimerin taudin diagnostiikka ja lääkehoito: www.kaypahoito.fi/

Suhonen J ym. Hyvät hoitokäytännöt etenevien muistisairauksien kaikissa vaiheissa. *Suom lääkäril. Muistisairausliite* numeroon 10/2008;63:9–22.

Lääkitysturvallisuuden auditointi Satakunnan keskussairaalassa

Sairaala-apteekille tarkoitettu lääkitysturvallisuuden auditointimenetelmä on yksi keino toteuttaa Lääkelaitoksen uusimman määräyksen mukaista sisäistä valvontaa. Lääkitysturvallisuuden auditoinnissa selvitetään, vastaako hoitoyksikön laatima, sosiaali- ja terveysministeriön edellyttämä lääkehoitosuunnitelma lääkitysturvallisuuskriteerejä. Satakunnan keskussairaalassa Turvallinen lääkehoito -projektin osana toteutetussa tutkimuksessa koottiin lääkitysturvallisuuskriteerejä yhdysvaltalaisen itsearviointityökalun pohjalta. Tutkimuksen kautta valmistui itsearviointimittaristo, joka sisälsi yhteensä 121 lääkitysturvallisuuskriteeriä. Kriteerit ryhmiteltiin seuraaviin osa-alueisiin: 1. Yleiset toimintaperiaatteet, 2. Lääkehuolto, 3. Lääkehoidon prosessi, 4. Dokumentointi ja tiedonkulku, 5. Ympäristötekijät ja palautejärjestelmät, 6. Osastofarmasia. Mittaristoa kokeiltiin pilottiosastolla farmaseutin ja osastonhoitajan yhteistyönä. Itsearviointiin perustuvat tulokset analysoitiin mittaristoon asetetun vastausasteikon avulla. Eniten täysin tai osittain ohjeistettuja käytäntöjä oli työkalun lääkehuolto-osiossa (89 %). Vähiten täysin tai osittain ohjeistettuja käytäntöjä ilmeni lääkehoidon prosessiosiossa (22 %). Mittaristo kattoi hyvin pilottiosaston lääkehoitosuunnitelmassa kuvattuja käytäntöjä.

Auditointi on toiminnan laadun objektiivinen arviointi. Julkisessa terveydenhuollossa lääkehoidon toteutumisen arviointi on melko vieras käsite, vaikka nykypäivänä auditointi onkin jo vakiintunutta tuttua toimintaa monella alalla. Auditoinnissa korostuvat järjestelmällisyys ja prosessimaisuus, jonka vuoksi auditoinnin idea sopii hyvin lääkehoidon toteutumisen arviointiin. Lääkehoito onkin monesti monivaiheinen ja tästä johtuen myös virhealtis prosessi. Viime aikoina lääkehoitoprosessin turvallisuuden puutteet sekä lääkityspoikkeamien yleisyys ja merkitys yhteiskunnalle on tuotu vahvasti esille kansainvälisissä julkaisuissa (1–3). Samoilla linjoilla ollaan myös Suomessa valtakunnallisissa linjauksissa (4).

Lääkitysturvallisuuden auditointi tukisi Lääkelaitoksen sai-

raala-apteekkien ja lääkekeskusten toimintaa koskevassa uusimassa määräyksessä korostettua sisäistä valvontaa, jonka ideana on auttaa sosiaali- ja terveysministeriön Turvallinen lääkehoito -oppaan suositusten toimeenpanoa käytännössä. Lääkelaitoksen määräyksessä tarkennetaan sisäistä valvontaa seuraavasti: "Sisäisen valvonta voi olla luonteeltaan ennalta ohjaavaa, toimintarutiineihin sisältyvää jatkuvaa toimintojen seuranta tai jälkikäteen tapahtuvaa annettujen ohjeiden ja sovittujen toimintatapojen toteutumisen varmistamista" (5).

Tässä artikkelissa tarkoitukse-
na on lyhyesti kuvata lääkitysturvallisuuden auditointimenetelmää sekä esittää auditoinnin kokeilusta saatuja kokemuksia. Auditointikokeilu toteutettiin Satakunnan keskussairaalassa osana Satakun-

nan sairaanhoitopiirin Turvallinen lääkehoito -projektia. Projektin näkökulmasta tutkimuksen tavoitteena oli käynnistää auditointityö validoidun mittariston pohjalta.



Menetelmät ja tulokset

Mittariston kehittäminen

Auditoinnissa käytettyä lääkitysturvallisuuskriteeristöä rakennettiin yhdysvaltalaisen mittariston suomennoksen pohjalta (6, 7).

Institute for Safe Medication Practices, ISMP:n itsearviointityökalua *“Self-assessment tool for hospitals”* (yhteensä 241 kriteeriä) sovellettiin Suomen terveydenhuollon piirteitä vastaavaksi (7, 8). Sovellustyö toteutettiin asiantuntijoiden kannanottoihin perustuvana tutkimuksena (8). Tutkimuksessa päätavoitteena oli kehittää käytännön työkalu, jonka avulla voidaan arvioida osaston lääkehoitosuunnitelman toteutumista ja asettaa konkreettisia kehittämiskohteita tärkeysjärjestykseen.

Kokeilut

Auditointikäytäntöä kokeiltiin yhdellä pilottiosastolla tutkimuksessa valmistunutta itsearviointityökalua käyttäen. Auditointiin osallistui osastonhoitaja, lääkkeistä vastaava sairaanhoitaja sekä farmaseutti. Osastonhoitaja ja

Taulukko 1. Itsearviointinissa käytetty vastausasteikko.

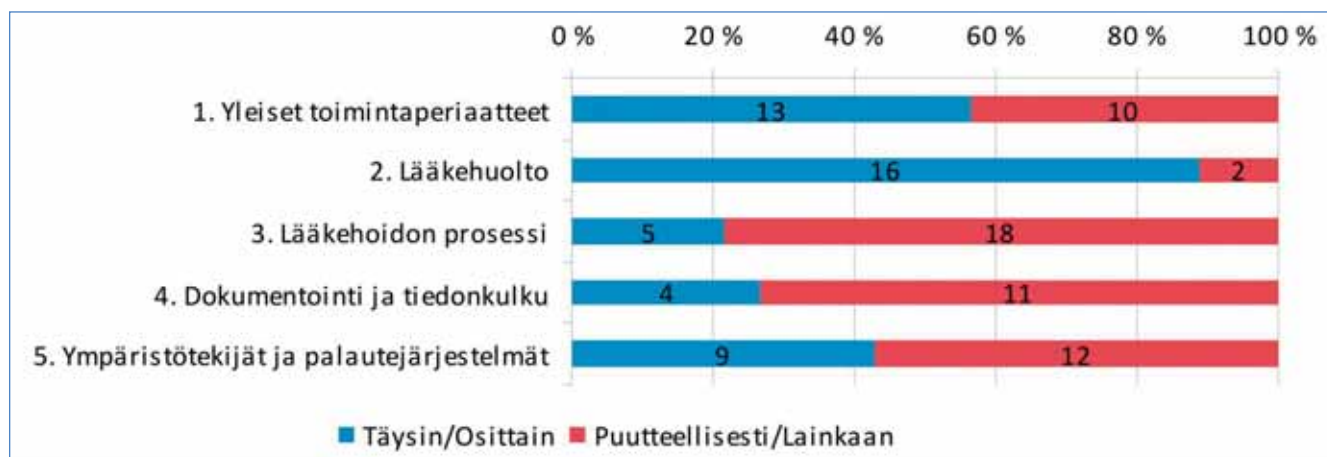
- A: Kohdan kuvaama käytäntö on ohjeistettu täysin
- B: Kohdan kuvaama käytäntö on ohjeistettu osittain
- C: Kohdan kuvaama käytäntö on ohjeistettu puutteellisesti
- D: Kohdan kuvaamaa käytäntöä ei ole ohjeistettu lainkaan
- E: Kohdan kuvaama käytäntö ei kuulu osaston toimintaan

lääkevastaava suorittivat itsearviointin ja auditoijafarmaseutti haastatteli osastonhoitajaa itsearviointivastausten pohjalta. Seuraavaksi farmaseutti analysoi tuloksia ja kirjoitti raportin. Siinä esitettiin itsearviointin vastauksiin perustuvia tilastoja sekä haastattelussa yhdessä sovittuja parannussuunnitelmia. Kokeilun lopussa osastonhoitajalta saatiin palautetta ja kommentteja auditointin suorituksesta. Auditointiin suhtauduttiin erittäin myönteisesti ja menetelmää pidettiin hyödyllisenä.

Tulokset

Auditointitulokset analysoitiin mittaristoon asetetun vastausasteikon pohjalta (taulukko 1). Eni-

ten täysin tai osittain ohjeistettuja käytäntöjä oli työkalun lääkehuolto-osiossa (89 %), johon kuuluu lääkkeiden tilaaminen, säilyttäminen, käyttökuntoon saattaminen ja palauttaminen. Vähiten täysin tai osittain ohjeistettuja käytäntöjä ilmeni läkehoidon prosessiosiossa (22 %), johon kuuluu lääkkeiden määrääminen ja kirjaaminen, lääkkeiden etiketointi, jakaminen ja antaminen, potilaiden informointi ja neuvonta sekä läkehoidon vaikuttavuuden arviointi (kuva 1). Itsearviointityökalu kattoi pääsääntöisesti hyvin osaston lääkehoitosuunnitelmassa kuvattuja käytäntöjä. Pilotoinnissa itsearviointityökalun viimeistä osiota, osastofarmasiaa ei ole käytetty lainkaan, koska pilotti-



Kuva 1. Itsearviointin tulokset osa-alueittain.

osastolla kyseistä toimintaa ei ollut (yhteensä 104 kriteeriä). Pilotoinnissa parannettavaksi arvioituista kohdista useat olivat jo työn alla olevia uusia asioita. Tällaisia olivat mm. koko sairaanhoitopiirissä käytettäväksi tarkoitettu perehdytysuunnitelma ja lääkityspoikkeamien systemaattinen analyysitoiminta (taulukko 2).

Pohdintaa

Sairaala-apteekin tehtävänä on huolehtia sairaalan lääkehuollosta. Tähän kuuluu sairaala-apteekin sisäisten tehtävien lisäksi myös osastojen lääkkeiden säilytyksen ja käsittelyn ohjeistus sekä valvonta. Sairaala-apteekin vastuualue osastojen lääkehuollon valvonnasta on laajentunut Lääkelaitoksen uusimman määräyksen myötä. Tämän mukaan sairaala-apteekin tulee tarkistaa, että osaston lääkehuolto on valtakunnallisten linjausten mukainen. Ideana on tukea STM:n Turvallinen lääkehoito -oppaan perusperiaatteiden käytäntöön soveltamista ja viimekädessä edistää lääke- ja potilasturvallisuutta. Lääkitysturvallisuuden auditoinnin kautta sairaalafarmasia voitaisiin kytkeä osaston koko lääkehoitoprosessiin. Auditointikäytäntö voi myös parantaa farmaseuttisten palvelujen ulottuvuutta terveyskeskuksissa varsinkin niissä, jois-

sa ei ole lääkekeskusta. Lääkitysturvallisuuden auditoinnin menestyminen edellyttäisi kuitenkin oma-aloitteisuutta sekä uusien roolien hyväksymistä eri ammattiryhmien keskuudessa.

Kirjallisuus

1. Institute of Medicine. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Toim. Kohn L, Carrigan J, Donaldson M. National Academy Press Washington DC 2000.
2. World Health Organization. World alliance for patient safety, forward programme, 2004. Haettu 3.9.2008 Internetistä: http://www.who.int/patient-safety/en/brochure_final.pdf
3. Council of Europe. Creation of better medication culture in Europe – Building up safe medication practices, 2006. Haettu 3.9.2008 Internetistä: http://www.coe.int/t/e/social_cohesion/soc-sp/medication%20safety%20culture%20report%20E.pdf
4. Sosiaali- ja terveysministeriö. Turvallinen lääkehoito. Valtakunnallinen opas lääkehoidon toteuttamisesta sosiaali- ja terveydenhuollossa. Sosiaali- ja terveysministeriön oppaita 2005:32, Yliopistopaino, Helsinki 2006.
5. Lääkelaitoksen määräys 7/2007. Sairaala-apteekin ja lääkekeskuksen toiminta. Haettu 3.9.2008 Internetistä:

http://www.nam.fi/instancedata/prime_product_julkaisu/laakelaitos/embeds/maaraykset_M7_2007_sairaala_apteenkin_ja_laakekeskuksen_toiminta.pdf

6. Institute for Safe Medication Practices. Medication Safety Self Assessment for Hospitals 2004. Haettu 29.7.2007 Internetistä: <http://www.ismp.org/self-assessments/Hospital/2004Hosplrg.pdf>

7. Lahtinen M, Oinas V. Lääkehoidon turvallisuus sairaalassa – ensimmäinen vaihe itsearviointityökalun kehittämiseksi ISMP:n työkalun pohjalta. Farmaseutin lopputyö. Helsingin yliopisto, Sosiaalifarmasian osasto 2007.

8. Celikkayalar E. Lääkitysturvallisuuden arviointi sairaalassa – itsearviointityökalun kehittäminen ja lääkitysturvallisuuden auditointi Satakunnan keskussairaalassa. Pro gradu -tutkielma. Helsingin yliopisto, Sosiaalifarmasian osasto 2008.

Kiitokset

Dr. Allen J. Vaida, The Institute for Safe Medication Practices, lupa käyttää ISMP-mittaristoa

Mikko Lahtinen ja Varpu Oinas, alkuperäisen mittariston suomenos

Jaana Virtanen, pilottiosaston osastonhoitaja, Satakunnan sairaanhoitopiiri

Anna-Kaisa Kautto ja Titta Koski, Turvallinen lääkehoito -projekti, Satakunnan sairaanhoitopiiri

Taulukko 2. Auditointiraportin pohjalta ilmenneet parannusehdotukset.

- Perehdytysuunnitelma
- Lääkityspoikkeamien ilmoittamiseen liittyvä ohjeistus
- Lääkityspoikkeamien analyysiin liittyvä ohjeistus
- Lääkkeiden etiketointiin liittyvät toimenpiteet
- Infuusiolaitteiden ohjeistus
- Potilaan opastus eri vaiheissa lääkehoitoa

Lääkemarkkinoinnin ja -informaation valvonnasta

Vuoden 2008 aikana Lääkelaitoksessa lääkemarkkinoinnin valvonnassa käsiteltiin vajaat 50 tiedonantoa. Valvontaa kohdistettiin tehostetusti niihin lääkeyritysten toimintoihin, joissa esiintyy mahdollista reseptilääkkeiden markkinointia väestölle. Terveysviestintä, jossa kerrotaan sairauksista ja niiden oireista hoitovaihtoehtoineen on lisääntynyt eri tiedotusvälineissä vuosi vuodelta. Näissä kampanjoissa mainitaan myös lääkevalmisteiden kauppanimiä tai annetaan mielikuva tietystä valmisteesta. Kuitenkaan lääkkeen myynnin edistäminen edes epäsuorasti ei ole sallittua terveystietokannan varjolla. Sananvapauden piiriin kuuluvien kirjoitusten tulisi olla luonteeltaan täysin neutraaleja ja tasapuolisia. Tässä artikkelissa kerrotaan lisäksi myös arvioinnista, jossa tarkasteltiin lääkeyritysten verkkosivujen tietosisältöä lääkeinformaation ja -markkinoinnin kannalta.

Vuoden 2008 aikana Lääkelaitoksessa tuli vireille 44 kirjallista tiedonantoa, joissa on esitetty epäily lääkelain ja asetuksen vastaisesta markkinoinnista (1, 2). Osa aloitteista oli aiheettomia. Useimmat aloitteet pystyttiin hoitamaan selvityspyynnöin ja huomautuksin. Ainoastaan yksi tapaus eteni markkinointikieltoon asti. Vuoden 2008 selvityspyynnöistä kolmasosa koski reseptilääkkeen markkinointia väestölle, kolmasosa epäasiallista reseptilääkkeen- ja kolmasosa epäasiallista itsehoitolääkkeen markkinointia. Itsehoitolääkkeiden markkinoinnin osalta huomautukset koskivat puutteellisia valmisteen turvallista ja oikeaa käyttöä koskevia tietoja mainoksessa tai markkinoinnista syntyvää harhaanjohtavaa mielikuvaa.

Reseptilääkkeiden osalta selvityspyynnöt koskivat usein epäasiallisia kuvia tai sanavalintoja, tai puutteellisia valmisteen turvallista ja oikeaa käyttöä koskevia tietoja mainoksessa. Epäilyt reseptilääkkeiden markkinoinnista väestölle koskivat terveystietokannan kampanjoita, joissa oli epäsuoraa tai

suoraa myynninedistämistä tietyn valmisteen osalta. Selvityspyynnöt koskivat niin linja-autoissa, radiossa, TV:ssä, ammattilehdissä, lehdistötiedotteissa tai aikakauslehdissä kuin internetissä julkaistuja mainoksia ja kampanjoita.

Lääkemarkkinoinnin valvonnan kannalta on tärkeintä puuttua niihin toimiin, joissa pyritään vaikuttamaan lääkäreiden lääkkeen määräämiskäytäntöön. Siten lääkäreihin kohdistuva markkinoinnin laajuus, tietosisältö ja vieraanvaraisuus ovat tarkimmin seurattuja kokonaisuuksia. Tähän kokonaisuuteen kuului myös lääke-esittelyjen tietosisältöä koskeva tutkimus. Vuoden 2008 aikana Lääkelaitos selvitti lääke-esittelyn laatukriteerit suosituksen toteutumista ROHDon kanssa laajemman selvityksen avulla (3).

Väestölle voidaan markkinoida itsehoitolääkkeitä. Reseptilääkkeiden markkinointi suoraan väestölle ei ole sallittua. Sairausta oirelähäntöisen tiedon lisääntyessä Lääkelaitos katsoikin tarpeelliseksi tutkia lääkeyritysten verkkosivullaan julkaisemaa terveystietokannaa tarkemmin. Vuoden

Kansanterveyslaitoksen tutkimuksen mukaan väestön tiedonlähteenä oman terveyden edistämiseen ja sairauksien ehkäisemiseen liittyvän tiedon osalta ovat tärkeysjärjestyksessä lehdet ja kirjat 37,5 %, toisena internet 29,6 % sekä kolmantena radio ja TV 22,6% (4).

2009 alussa tarkasteltiin järjestelmällisesti lääkeyritysten verkkosivulla annettua lääkkeitä tai terapiaryhmiä koskevaa tietoa. Kuluvana vuonna tullaan pyytämään lisäselvityksiä arviolta kolmen sivuston osalta. Kaiken kaikkiaan verkkosivujen tarkastelu osoitti, että tietosisällön tutkimista on tarpeen jatkaa vuoden 2009 aikana. Aihe tulee olemaan ajankohtainen myös lähivuosina, koska EU:ssa käsitellään parhaillaan potilaille tarjottavaa lääkeinformaatiota koskeva uutta direktiiviehdotusta. Lääkelaitos ei kan-

nata kaikilta osin uutta direktiiviä, koska se tarkoittaisi muun muassa lisää valvontatyötä viranomaisille. Direktiiviehdotuksessa mainitun lääkeinformaation lisääntyminen saataisi lisätä väestön lääkärikäyntejä, lääkkeiden käyttöä ja lääkemenoja.

Terveysviestinnän taso lääkeyritysten verkkosivuilla

Terveysviestinnän nimissä tehty lääkevalmisteen myynnin edistäminen on puhuttanut viimevuosina niin viranomaisia, yrityksiä, kuluttajien etuja ajavia liittoja kuin eräitä potilasyhdistyksiä ja yksityisiä kansalaisiakin. Väestölle suunnattu terveystietäminen ei edes epäsuorasti pyritä edistämään tietyn lääkevalmisteen myyntiä, kuuluu sananvapauden piiriin ja on siten sallittua. Neutraali ja puolueeton sairauksista sekä niiden oireista väestölle suunnattu kirjoittaminen on sallittua, mutta jos valmiste mainitaan nimeltä, tulee lääkeyrityksen esittää kaikki sairauden hoitoon olemassa olevat hoitomuodot ja lääkevaihtoehdot tasapuolisesti yhtä suosimatta. Sairauksista ja niiden yleisyydestä tulee antaa lukijoille todenmukainen kuva, jotta väestöllä on mahdollisuus ilman aiempia tietoja aiheesta ymmärtää taudin vakavuus ja siihen sairastumisen riski. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan informaation ja markkinoinnin rajaa ei ole syytä hämärtää. Totuus on kuitenkin se, että yritykset jakavat tietoa niistä terapiaryhmistä ja sairauksien hoidoista, joiden hoitamiseen heillä on lääkkeitä valikoimissaan. Potilaiden tiedon tason paraneminen aikaansaa toisaalta parempia hoitotuloksia,



mutta toisaalta myös turhia lääkityksiä luomalla mielikuvia lääkityksen tarpeesta väestölle esimerkiksi elintasosairauksista.

Laadun arvioinnin tuloksista

Terveysviestintää julkaistaan lääkeyrityksen toimesta erityisesti verkossa sekä aikakauslehdissä ja katumainoksissa. Lääkelaitos käy vuosittain läpi lääkeyritysten julkaisemia verkkosivuja. Verkkosivujen tarkastelu on osa lääke-markkinoinnin valvonnan toimenpiteitä ja tarkastelun tavoitteena on löytää mahdolliset lääkelain ja -asetuksen normien vastaiset materiaalit. Toisin sanoen tarkastellaan, onko reseptilääkkeitä markkinoitu väestölle terveystietämisvarjolla tai onko se muutoin ollut epäasiallisesti. Verkkosivuilla julkaistuja testejä arvioidaan turhien lääkitysten kannalta.

Lääkelaitoksessa tarkasteltiin 19.1.–5.3.2009 yhteensä 131 lääkeyrityksen verkkosivuja. Kyseisillä yrityksillä oli tarkasteluajanjaksolla markkinoilla lääkevalmisteita Suomessa. Näistä 57:n (43 %) lääkeyrityksen verkkosivut olivat suomenkielisiä, 51:llä (39 %) yrityksellä oli ainoastaan englanninkieliset sivut, neljällä (3 %) yrityksellä oli ruotsinkieliset sivut ja 20:n (15 %) lääkeyrityksen verkkosivuilla ei puhuttu lääkevalmisteista tai sivu oli kehitteillä tai se ei auennut tarkasteluhetkellä. Tarkastelun kohteena olleista lääkeyritysten verkkosivuista 54 oli Lääketeollisuus ry:n jäseniä. Yhdistyksen jäsenet kuuluvat myös lääkemarkkinoinnin omaehtoisen valvonnan piiriin (7).

Kaksitoista (21 %) lääkeyritystä julkaisi tietoa reseptilääkkeitä suomeksi verkkosivuillaan (n=57) ja vastaavasti ainoastaan itsehoitolääkkeitä julkaisi tietoa 10 (18 %) lääkeyritystä. Puolet lääkeyritystä (29 kpl) julkaisi tietoa sekä resepti- että itsehoitolääkkeitä. Kuuden (10 %) lääkeyrityksen sivuilla oli julkaistu vain osoitetiedot, ei tuotetietoa.

Lääkeasetuksen 25 §:n mukaan lääkevalmisteiden merkitsemistä ja pakkausselosteita ei kat-

Lääkelaitoksen vuonna 2005 tekemän tutkimuksen mukaan (vastaajia 1 004 henkilöä) 312 henkilöä eli 31 % vastaajista käytti internetiä lääketiedon lähteenä. Eniten tietoa etsittiin hakukoneen kautta 81 % ja suoraan lääkeyrityksen sivulta 31 %. Lääketiedon osalta viimeisin tiedonlähde oli kuitenkin lääkäri (29 %) tai apteekki (28 %) ennen pakkausselostetta 15 %. Lääkeyritysten omia verkkosivuja ei pidetä potilaiden ensisijaisena terveydenhoidon tiedonlähteenä. Paljon tärkeämpiä tiedonlähteitä potilaille sairauksien, niiden oireiden ja eri hoitomuotojen osalta ovat terveydenhuollon ammattilaiset, koulu, työpaikka, koulutukset, ystävät, aikakauslehdet sekä radio ja TV sekä internet (5).

sota lääkemarkkinoinniksi. Lääkeyritys voi julkaista lääkevalmisteiden muuttamattoman valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen verkkosivuillaan. Se on suoraan toivottua potilaiden tiedon saannin varmistamiseksi.

Tässä selvityksessä suomenkielisistä verkkosivuista kymmenellä (18 %) sivustolla annettiin väestölle tietoa pakkausselosteen muodossa ja 13:lla (23 %) sivuilla ainoastaan valmisteyhteenvedon muodossa. 19 (33 %) lääkeyritystä julkaisi molemmat eli valmisteyhteenvedon että pakkausselosteen tiedot verkkosivuillaan. Seitsemän (12 %) yrityksen sivuilla valmisteesta esitettiin muu lyhyt tuoteselostus, kahdeksan yrityksen (14 %) sivulla tuotekohtaisia tietoja ei esitetty. Kolmesta lääkeyritystä julkaisi itsehoitoläkkeiden pakkausten valokuvat verkkosivuillaan.

Suomenkielistä reseptilääkkeisiin liittyvää terveystietämisvarjolla tai sairaus- ja oirelähdeistä tietoa terapiaryhmittäin julkaisi verkkosivuillaan 23 (40 %) lääkeyritystä. Näiden 23:n lääkeyritysten sivuja

Taulukko. Suomenkielisten sairaus- ja oirelähdytysten sivujen määrät terapiaryhmittäin 23 lääkeyrityksen sivustoilla.

Terapiaryhmä	Pääotsikkona (lukumäärä)
• Syöpä ja veritautit	21
• Psyyken sairaudet	19
• Neurologiset sairaudet	14
• Sydän ja verenpainetaudit	12
• Luusto ja reumasairaudet	10
• Ihotaudit	9
• Infektiosairaudet	7
• Ehkäisy, vaihdevuodet ym.	6
• Potenssilääkkeet, eturauhassairaudet	6
• Astma	6
• Muut	53

Yksittäisiä terapiaryhmien sivuja, joita oli julkaistu 1–5 kpl, oli 53 kpl.

tarkasteltiin vielä yksityiskohtaisemmin (taulukko). Tarkastelun kohteena olevia sivuja tai sivustoja oli yhteensä 140, joilla oli vaihdellen 0–15 alasivua kullakin. Sivulla mainittiin 163 terapiaryhmää. Kaikilla alasivuilla vierailtiin, mutta niitä ei ollut mahdollisuutta luokitella tietosisällön laadun mukaan tässä selvityksessä. Epidemiologisia tietoja sairauksista oli esitetty ainakin 19 (83 %) yrityksen verkkosivuilla.

Pohdintaa

Tällä hetkellä tutkittujen verkkosivujen tietosisältö on pääosin sananvapauden piiriin kuluva viestinnän mukaista. Tämän selvityksen perusteella lääkeyritysten verkkosivujen tietosisältö vaihtelee laajuudeltaan ja tieteellisyydeltään erittäin paljon. Suppeimmillaan esitetään kymmenen riviä tietoa sairaudesta. Laajimmillaan yhden terapia-alueen sivusto voi käsittää 15 alasivua, sekä tieteellisen tiedon lisäksi testejä, tilastoja ja linkkejä potilasjärjestöjen sivuille ja yhteystietoja lisämateriaalin tilausta varten.

Arvioiduista verkkosivuista (n=131) suomenkielisiä oli (57) 44 %. Näistä 90 %:ssa julkaistiin pakkausseloste ja/tai valmisteyhteenvedot suomeksi tai linkkeinä. Linkit viittasivat Lääke-

laitoksen verkkosivuille tai www.laakeinfo.fi -tietokantaan. On tärkeää, että potilaat löytävät lääkkeitä koskevat viranomaisen hyväksymät tiedot helposti verkosta.

Eri terapiaryhmittäin lääkeyritysten sivuilla on julkaistu perustietoja sairauksista ja joskus lisätietoa solutason muutoksista eri sairauksissa. Erittäin usein sivuilla kerrotaan sairauden oireista, yleisyydestä sekä riskitekijöistä. Joillakin sivuilla on mainittu myös tiedot sairauden toteamisen eri vaihtoehtoista, tarvittavista testeistä sekä laboratorioarvojen tulkintaa. Sairauden eri hoitovaihtoehtoja ja -menetelmiä sekä ennustetta kuvataan useimmilla sivuilla. Kaikista hoitovaihtoehtoista kerrotaan neutraalisti ja tasapuolisesti. Lääkeaineryhmiä mainitaan usein, mutta harvoin lääkeaineita nimillä. Lääkevalmisteiden nimiä mainitaan erittäin harvoin. Harvoilla sivuilla annetaan hoitavien lääkäriasiemien yhteystietoja.

Kaikilla terveystietosivustoilla kuvattiin sairautta ja sen oireita. Laajemmilla sivuilla esitettiin tietoa sairauden yleisyydestä, eri hoitomuodoista ja ohjeita elämäntapojen muuttamiseksi. Edistyneimmillä sivuilla aktivoidaan potilaita kysymään yrityksen reseptilääkkeisiin liittyvistä asioista lääketieteen asiantunti-

YHTEENVETO ARVIOINNISTA

• Lääkeyritysten verkkosivuja:

Yhteensä tarkasteltiin 132 yrityksen verkkosivuja

Kieli:

<i>Suomi</i>	57 (43 %)
<i>Englanti</i>	51 (39 %)
<i>Ruotsi</i>	4 (3 %)
<i>Muu¹</i>	20 (15 %)

(¹ sivuilla ei mainita lääkkeitä nimillä tai sivu ei aukea tai sitä ei ole)

• Suomenkielillä (n=57) sivuilla mainittiin:

<i>Vain reseptilääkkeet</i>	12 (21 %)
<i>Reseptilääkkeet ja itsehoitolääkkeet</i>	29 (51 %)
<i>Vain itsehoitolääkkeet</i>	10 (18 %)
<i>Ei tietoa lääkkeitä nimillä</i>	6 (10 %)

• Julkaistiin valmisteyhteenvedot tiedot/pakkausselosteen tiedot:

<i>Molempien tiedot</i>	19 (33 %)
<i>Vain valmisteyhteenvedot</i>	13 (23 %)
<i>Vain pakkausselosteet</i>	10 (18 %)
<i>Lyhyt muu teksti</i>	7 (12 %)
<i>Ei kumpaakaan</i>	8 (14 %)

• 23 Lääkeyritystä julkaisi verkkosivuillaan sairauksiin ja niiden oireisiin liittyvää terveystietoa suomeksi:

Yhteensä 140 verkkosivua, joilla mainittiin 163 terapiaryhmää.

joilta. Eräillä yrityksillä on verkkosivuillaan PDF-kopiot terapia-ryhmää koskevista esitteistä, toisilla taas video asiantuntijoiden laatimista esityksistä tiettyä sairautta, sen yleisyyttä ja eri hoitomuotoja koskien. Yhdellä lääkeyrityksellä oli erittäin edistyneellinen interaktiivinen lääkkeiden vaikutusmekanismeja kuvaava ohjelma, jossa käyttäjä pystyy itse vaikuttamaan ohjelman etenemisnopeuteen ja siihen mitä tietoa henkilö haluaa lukea ko. sivulta.

Kymmenellä lääkeyrityksellä oli verkkosivuillaan testejä, joiden avulla potilaalla tai kuluttajalla on mahdollista selvittää oireiden esiintymistä tiedustelevien

kysymysten perusteella, onko heillä useita sairaudelle tyypillisiä oireita. Näiden testin luotettavuuden arviointi olisi haasteellista. Tällä hetkellä testejä ei ole virallisesti arvioitu Lääkelaitoksen toimesta.

Potilaille annettavan reseptilääkkeitä koskevan tiedon direktiiviehdotusta käsitellään parhailaan Euroopan komissiossa ja Eduskunnassa. Lääkelaitos on antanut vuoden alussa lausunnon asiasta. Lääkelaitos ei kannata lääkeyrityksille annettavia uusia tiedotusmahdollisuuksia lukuun ottamatta tiedottamista valmisteyhteenvedosta ja pakkausselosteesta. Lääkelaitoksen näkemyksen mukaan informaation ja markkinoin rajaa ei ole syytä hämärtää. Tulevaisuus näyttää millaista tietoa lääkeyritykset voivat jakaa potilaille tulevaisuudessa, voidaanko valmisteen nimi mainita ja miten varmistetaan, ettei edes epäsuorasti edistetä yhden tietyn valmisteen myyntiä.

Kirjallisuus

1. Lääkelaki (395/1987) 91–93 §, 91 a–b §, 92 a §, 93 a–b §.
2. Lääkeasetus (693/1987) 25§, 25 a–i §.
3. Pellas K, Palva E, Mäntyranta T, Rautava V-P. Lääkehaittoja ei käsitelty riittävästi lääke-esittelyissä. TABU 2008;6:13–16.
4. Helakorpi S, Prättälä R, Uutela A. Suomalaisen aikuisväestön terveyskäyttäytyminen ja terveys, kevät 2007 Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B 6/2008.
5. Närhi U. Internet suomalaisten lääkietiedon lähteenä. Tabu 2007;3:7–10.
6. Kyttä K. Itsesääntely – lainsäädännön vaihtoehto? Lääkemarkkinoinnin itsesääntelyjärjestelmän arviointia, Edilex 3/2009.
7. Klaukka T, Aaltonen S. Lääkemarkkinoinnin säännöt määriteltiin aiempaa tarkemmin. Suom Lääkäril. 2008;50: 4453–56.
8. Kostianen T, Palva E. Lääkemarkkinoinnin valvonnan vuosi 2006. Tabu 2007;2:7–9.

Taustatietoa lääkemarkkinoinnin valvonnasta Lääkelaitoksessa

Lääkelaitos valvoo Suomessa lääkkeiden markkinoinnin asianmukaisuutta pääasiassa lääkelain ja lääkeasetuksen normien mukaisesti. EU direktiivit (2001/83/EC ja 2004/27/EC) on täytäntöön pantu lääkelakiin ja -asetukseen. Lääkelain pykälissä 91–93 säädetään lääkemarkkinointiin liittyvistä asioista. Lääkeasetuksen 25 sekä 25 a–i pykälissä määritellään lääkemarkkinointia vielä yksityiskohtaisemmin.

Käytännössä lääkemarkkinoinnin valvontaan kuuluvat Lääkelaitoksessa mm. markkinoinnin seuranta, mahdollisten epäkohtien selvittäminen ja niihin puuttuminen sekä markkinointiasioihin liittyvä neuvonta. Lääkelaitoksen neuvontaa lääkemarkkinoinnin asianmukaisuudesta tarvitsevat esimerkiksi lääkeyritykset, muut viranomaiset, terveydenhuollon ammattilaiset ja yksityiset kansalaiset. Neuvontaa pyydetään puhelimitse päivittäin, sähköpostitse, kirjeitse sekä silloin tällöin palavereissa. Lisäksi Lääkelaitos valvoo printtimainontaa jälkikäteen sekä tarkastaa väestölle suunnattua lääkkeisiin liittyvää verkkoinformaatiota ja -katumainontaa säännöllisesti.

Lääkelaitoksen lääkemarkkinoinnin valvonnan tärkein toimintamuoto on terveydenhuollon ammattilaisilta, viranomaisilta, lääkeyrityksiltä tai yksityishenkilöiltä tulleiden lääkemarkkinoinnin lainvastaisuusepäilyjen selvittäminen. Lääkelaitos vastaanottaa noin 50 lääkemarkkinoinnin valvontaa koskevaa aloitetta vuosittain. Valvonta on pääosin jälkivalvontaa. Kuka tahansa voi kiinnittää Lääkelaitoksen huomiota mahdollisesti epäasialliseen lääkemarkkinointiin. Asian tultua vireille markkinoijalle lähetetään selvityspyyntö. Vastineen arvioinnin perusteella päätetään annetaanko yritykselle kirjallinen huomautus vastaisen varalle vai tehdäänkö asiasta markkinointikieltopäätös. Vakavimmissa tapauksissa Lääkelaitos voi kieltää markkinoivaa yritystä jatkamasta tai uudistamasta markkinointia tai määrätä markkinoinnin oikaisun. Lääkelaitos voi myös tehostaa valvontatoimenpiteitä asettamalla uhkasakon. Lääkelaitos tekee noin 1–2 markkinointikieltopäätöstä vuosittain. Päätöstä edeltää yrityksen kuuleminen.

Viitteet: 1–2, 6–8.

Agomelatiini

Thymanax ja Valdoxan 25 mg tabletti, Servier

Masennukseen liittyy unetto-
muutta ja vuorokausirytmien häi-
riintymistä, minkä vuoksi on py-
ritty kehittämään lääke, jossa
melatoniinin unta edistävä vaiku-
tus yhdistyy perinteisiin masen-
nuslääkkeen vaikutuksiin. Mela-
toniini- ja 5HT-reseptoreihin vai-
kuttava agomelatiini on aikuisten
vakavien masennustilojen hoi-
toon tarkoitettu lääke.

Agomelatiinin suositeltu an-
nos on 25 mg iltaisin nukku-
maanmenon yhteydessä. Jos ma-
sennuksen lievittymistä ei ole ha-
vaittavissa kahden viikon hoidon
jälkeen, annos voidaan suurentaa
50 mg:aan. Hoidon pituudeksi
suositetaan vähintään 6 kuukaut-
ta, jotta oireiden häviäminen voi-
daan varmistaa.

Farmakologia

Agomelatiini aktivoi melatoniini-
reseptoreita (MT₁- ja MT₂- re-
septorit) ja salpaa 5-HT_{2C}-resep-
toreita. Sen puoliintumisaika on
pidempi ja affiniteetti melatoniini-
reseptoriin suurempi kuin me-
latoniinilla. Eläinkokeissa agome-
latiini nopeuttaa vuorokausirytmien
palautumista sen häiriinty-
misen jälkeen.

Agomelatiini imeytyy nopeasti
ja hyvin (> 80 %), mutta hyöty-
osuus on pieni (alle 5 %) ja yksi-
löiden välinen vaihtelu on huo-
mattavaa. Tupakointi pienentää
hyötyosuutta. Naisilla hyöty-
osuus on noin kaksinkertainen
miehiin verrattuna, ja ei-tupakoi-
villa estrogeenin käyttäjillä noin
kolminkertainen.

Huippupitoisuus plasmassa
saavutetaan parissa tunnissa.
Agomelatiinin puhdistuma on
noin 1 100 ml/min, eliminaatio
tapahtuu pääasiassa metaboloitu-
malla etenkin CYP1A2-isoentsyy-
min välityksellä. Myös CYP2C9
ja CYP2C19 osallistuvat metabo-
liaan. Pääasialliset metaboliitit ei-
vät ole aktiivisia.

Munuaisten vajaatoiminnassa
kinetiikka ei muutu olennaisesti.

Vasta-aiheet, varoitukset ja yhteisvaikutukset

Maksan toimintakokeet tehdään
kaikille potilaille hoitoa aloitetta-
essa ja sen jälkeen noin 6 viikon,
12 viikon ja 24 viikon kuluttua,
ja tämän jälkeen kliinisen tarpeen
mukaan. On syytä olla varovai-
nen, jos potilas käyttää agomela-
tiinin lisäksi runsaasti alkoholia
tai muita mahdollisesti maksa-
vaurioita aiheuttavia lääkkeitä.

Maksan vajaatoiminta sekä
samanaikainen voimakkaiden
CYP1A2-estäjien (mm. fluvoksa-
miini, siprofloksasiini) käyttö
ovat agomelatiinin käytön vasta-
aiheita.

Varovaisuutta suositellaan
agomelatiinin ja kohtalaisesti
CYP1A2-entsyymiä estävien
lääkkeiden (mm. estrogeenit,
propranololi, enoksasiini, grepa-
floksasiini) yhteiskäytössä.

Teho

Annoksenhakututkimuksessa
agomelatiinin 1,5 mg ja 25 mg
annosten tehoa verrattiin parok-

setiinin 20 mg annokseen. Ago-
melatiinin 25–50 mg annoksia
käytettiin kuudessa 6 viikon tut-
kimuksessa, joissa tehoa verrat-
tiin 20 mg fluoksetiiniin tai 20
mg paroksetiiniin ja/tai lumee-
seen. Yhdessä tutkimuksessa sel-
vitettiin agomelatiinin tehoa ja
turvallisuutta iäkkäillä potilailla.
Kahdessa 34 viikon tutkimukses-
sa seurattiin agomelatiinin pitkä-
aikaistehoa ja relapsien estymistä
lumeseen verrattuna. Kaikki tut-
kimukset tehtiin kaksoissokkou-
tetusti satunnaistetuissa rinnak-
kaisryhmissä. Tutkimuksiin osal-
listui vajaat 6 000 potilasta, jois-
ta vajaat 4 000 sai agomelatiinia.

Lyhytkestoisista tutkimuksista
kolmessa agomelatiini lievensi
masennusta lumehoitoa parem-
min. Yhdessä tutkimuksessa teho
oli samanveroinen kuin 20 mg
paroksetiinia. Yhdessä tutkimuk-
sessa vain fluoksetiinin, mutta ei
agomelatiinin, vaikutus oli suu-
rempi kuin lumehoidon. Sertraliini-
niin (50–100 mg) verrattuna ago-
melatiini oli tilastollisesti tehok-
kaampi HAM-D-asteikon muu-
toksella mitattuna.

Yli 60-vuotiailla masennuspo-
tilailla tehtyyn tutkimukseen
osallistui 109 agomelatiinilla ja
109 lumeella hoidettua potilasta.
Agomelatiinin teho ei eronnut lu-
meesta, sillä molemmissa ryhmis-
sä noin puolella potilaista saavu-
tettiin riittävä hoitovaste.

Agomelatiini lyhensi nukahta-
misaikaa hieman enemmän kuin
venlafaksiini (75–150 mg) yhdes-
sä tutkimuksessa, jossa näiden
lääkitysten vaikutus uneen oli en-

sisijainen päätetapahtuma. Potilaat arvioivat unen laadun parantuneen. Agomelatiini ei heikentänyt päiväaikaista vireyttä kliinisten tutkimusten potilailla eikä myöskään terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Relapsin estymistä selvittävisä kahdessa tutkimuksessa 8–10 viikon agomelatiinihoidosta hyötynneet potilaat satunnaistettiin agomelatiini- ja lumeryhmiin. Ensimmäisessä tutkimuksessa relapsia edeltänyt aika ei eronnut ryhmien kesken, toisessa agomelatiini esti taudin uusiutumista tehokkaammin kuin lume. Masennus uusiutui 22 %:lla agomelatiinia ja 47 %:lla lumelääkettä saaneista. Tehossa ei havaittu eroa vaikeaa tai kohtalaista masennusta sairastavien välillä.

Toleranssin kehittymistä ei todettu, ei myöskään lääkityksen äkilliseen lopettamiseen liittyviä oireita.

Turvallisuus

Haittavaikutusten arviointi perustuu noin 4 000 masennusta sairastaneen potilaan aineistoon. Haitat olivat yleisimpiä parin ensimmäisen hoitoviikon aikana, tavallisesti lieviä tai kohtalaisia ja yleensä ohimeneviä. Pahoinvointi ja huimaus olivat tavallisimpia haittavaikutuksia. Muita haittoja

olivat päänsärky, uneliaisuus tai uupumus, unettomuus, migreeni, ripuli, ummetus ja vatsakivut.

ASAT- ja ALAT- arvojen suurenemista yli kolminkertaiseksi viitearvoihin ylärajoihin nähden esiintyi noin 1 %:lla 25 mg annosta ja 1,4 %:lla 50 mg annosta käyttäneistä potilaista. Muutamia vakavia maksareaktioita ja transaminaasien nousua yli 10-kertaisiksi normaaliarvoihin verrattuna esiintyi.

Agomelatiinin eduiksi arvioitiin mm. seksuaalitoimintoihin liittyvien häiriöiden, painonnousun ja kardiovaskulaarihaittojen vähäisyys.

Kirjallisuus

Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother*. 2008;42(12):1822–31.

Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry* 2009 Mar 2;1–11 (Epub ahead of print)

San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008; 23(6):396–402.

Agomelatiini on vaikean masennuksen hoitoon tarkoitettu lääke, jonka vaikutusmekanismissa pyritään yhdistämään melatoniinin unta edistävä ja vuorokausirytmää taasaava vaikutus sekä 5-HT_{2C}-reseptorisalpauksen kautta välittyvä perinteinen antidepressiivinen vaikutus. Agomelatiinin teho ei kaikissa tutkimuksissa eronnut lumeesta, mutta osassa tutkimuksista teho oli paroksetiinin ja sertraliinin luokkaa. Selvää annos-vaste -suhdetta ei ole osoitettu. Haitat ovat yleensä lieviä ja ohimeneviä. Maksaentsyymien suurenemista on havaittu, ja maksa-arvojen mittaaminen on tarpeen ennen hoitoa ja ajoittain hoidon aikana.

Agomelatiinin teho saattaa olla hieman vähäisempi kuin aikaisemmilla masennuslääkkeillä, mutta myös esimerkiksi seksuaalitoimintoihin ja painoon kohdistuvat haitat näyttävät vähäisiltä. Agomelatiini on uusi vaihtoehto, jonka tehon ja turvallisuuden tarkempaan arviointiin tarvitaan lisää tutkimuksia ja kokemusta potilaskäytössä.

Dapoksetiini

Priligy 30 mg, 60 mg tabletti, Jansen-Cilag

Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) käyttöön liittyy usein seksuaalitoimintojen häiriöitä ja siemensyöksyn viivästymistä. Haitta on pyritty kääntämään hyödyksi dapoksetiinin myötä.

Dapoksetiini on serotoniinin takaisinottoa estävä lääke, jonka käyttöaihe on 18–64 -vuotiaiden miesten ennenaikaisen siemensyöksyn hoito.

Ennen hoidon aloittamista lääkärin on selvitettävä tarkasti mahdollisemmat aiemmat ortostaattiset tapahtumat sekä mitattava verenpaine ja syke sekä makuu- että pystyasennossa. Jos on aihetta epäillä ortostaattista reaktiota anamneesin tai mittauksen perusteella, dapoksetiinihoitoa ei tule antaa.

Aloitusannos on 30 mg, joka otetaan 1–3 tuntia ennen seksuaalista kanssakäymistä. Kerta-

annosten väli tulee olla vähintään 24 tuntia. Jos tämän annoksen teho on riittämätön eikä ortostaattisia oireita esiinny, annos voidaan kaksinkertaistaa.

Lääkkeen hyödyt ja haitat on arvioitava potilaan kanssa neljän viikon käytön tai kuuden annoksen jälkeen. Tällöin tehdään päätös hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta.

Farmakologia

Dapoksetiini on SSRI-ryhmään kuuluva lääkeaine, jonka ensimmäisiä aiottuja käyttöaihteita olivat kivun, lihavuuden ja masennuksen hoito. Dapoksetiinin suhteellisen lyhyen vaikutusajan vuoksi päädyttiin tutkimaan sen tehoa ejakulaatiohäiriön hoidossa. Dapoksetiinin hyötyosuus on noin 40 %. Huippupitoisuus saavutetaan 1–2 tunnissa. Eliminatio tapahtuu pääasiassa CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien ja flaviinimono-oksygenaasin välityksellä useiksi virtsaan erittyviksi metaboliiteiksi, joista ainakin yksi on yhtä aktiivinen kuin lähtöaine. Vuorokauden kuluttua lääkkeen otosta sen pitoisuus plasmassa on alle 5 % huippupitoisuudesta.

Vasta-aiheet, varoitukset ja yhteisvaikutukset

Käytön vasta-aihteita ovat sydämen vajaatoiminta (NYHA II–IV), merkittävä iskeeminen sydänsairaus tai merkittävä läppäsairaus sekä johtumishäiriöt, joita ei hoideta pysyvällä tahdistimella. Kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta on myös vasta-aihe.

SSRI-lääkkeet saattavat alentaa kouristuskynnystä, joten dapoksetiinia ei tule antaa huonossa hoitotasapainossa olevaa epilepsiaa sairastaville. Dapoksetiini ei sovi myöskään maniaa/hypomaniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville.

Dapoksetiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti muiden serotonergisesti vaikuttavien lääkeaineiden tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeet, trisykliset masennuslääkkeet, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, litium ja mäkikuisma, ketokonatsoli, itrakonatsoli, telitromysiini ja nefatsodoni). Myös kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (esim. erytromysiini, klaritromysiini, flukonatsoli, verapamiili, diltiatseemi) samanaikainen käyttö voi johtaa suurentuneisiin dapoksetiinin pitoisuuksiin, erityisesti CYP2D6:n suhteen hitailla metaboloijilla (noin 5–10 % väestöstä).

Alkoholin käyttö yhdessä dapoksetiinin kanssa voi aiheuttaa alkoholin vaikutusten voimistumista ja suurentaa pyörtymisen riskiä. Alkoholin samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Edelleen erityisluvulla käytössä olevaa tioridatsiinia ja dapoksetiinia ei saa käyttää samanaikaisesti, sillä dapoksetiini estää tioridatsiinin metaboliaa. Yhteiskäyttö voi johtaa tioridatsiinin pitoisuuksien suurenemiseen ja QTc-ajan pitenemiseen.

Teho

Tehoa selvitettiin kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa 12–24 viikon tutkimuksissa, joihin osallistui noin 6 000 potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan lumetta tai dapoksetiinia 30 mg tai 60 mg tarvittaessa. Ejakulaatioviive (aika yhdyntä alusta siemensyöksyyn) oli ennen hoitoa enintään 2 minuuttia vähintään 75 %:ssa arvioitavissa olevista yhdyntäkerroista. Noin 60 %:lla keskimääräinen ejakulaatioviive oli alle 1 minuuttia. Toissijaisina päätetapahtumina mitattiin siemensyöksyn hallinnan paranemista sekä potilaiden/partnereiden tyytyväisyyttä.

Dapoksetiini oli lumehoitoa tehokkaampi kaikissa tutkimuksissa. Ejakulaatioviiveen keskiarvo oli lähtötasolla 0,9 minuuttia. Viiveaika suunnilleen kaksinkertaistui lumehoidolla, kolminkertaistui dapoksetiinin 30 mg:n annoksella ja nelinkertaistui dapoksetiinin 60 mg:n annoksella. Myös partnereiden tyytyväisyys lisääntyi dapoksetiinihoidon aikana enemmän kuin lumehoidolla (tyytyväisten määrässä 12–20 %:n ero dapoksetiinin hyväksi).

Noin 1 700 henkeä jatkoi dapoksetiinihoitoa avoimessa tutkimuksessa 9 kuukauden ajan. Hoidon keskeytti 13 % tehon vähäisyyden takia ja 7 % haittojen takia. Yhdeksän kuukauden hoidon jälkeen 44 % dapoksetiinia 30 mg:a käyttäneistä ja 51 % dapoksetiinia 60 mg:a käyttäneistä arvioi, että ejakulaatiokontrolli oli vähintään kohtalainen.

Turvallisuus

Turvallisuusarvio perustuu noin 4 200:n kliinisissä tutkimuksissa olleen potilaan aineistoon. Dapoksetiinin annos oli 30 mg/vrk noin 1 600:lla ja 60 mg/vrk noin 2 600:lla potilaalla.

Hyvin yleisiä (>1/10) haittoja olivat pahoinvointi, heitehuimaus ja päänsärky. Näiden haittojen takia hoidon lopetti pari prosenttia hoidetuista. Yleisiä haittavaihtokutuksia olivat ripuli, unettomuus ja väsymys, ahdistuneisuus, kiihtymys, vapina, punastelu, liikkahikoilu ja erektiohäiriöt. Melko harvinaisena haittana ilmoitettiin pyörtymisiä, mitkä useimmiten tapahtuivat kolmen ensimmäisen tunnin aikana annoksen ottamisesta.

Kirjallisuus

Buvat J ym. Dapoxetine for the Treatment of Premature Ejaculation: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial in 22 Countries. Eur Urol. 2009 Jan 21. [Epub ahead of print]

Dapoksetiini on selektiivinen serotoniinin takaisinoton estäjä, joka SSRI-masennuslääkkeiden tavoin viivästyttää ejakulaatiota. Annossuhteessa paraneva teho on osoitettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa.

Varovaisuutta tarvitaan yhteisvaikutusten välttämiseksi, sillä serotonergisesti vaikuttavien lääkkeiden että CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä tulee välttää, samoin kuin alkoholia. Mania/hypomania, kaksisuuntaisen mielialahäiriö ja huonossa hoitotasapainossa oleva epilepsia ovat käytön vasta-aihteita.

Oma lääkehaittahavaintomme Telitromysiini ja näköhäiriöt

Potilas 1.

Ensimmäinen potilaamme oli 34-vuotias nainen, joka kuului lentoyhtiön lentävään henkilöstöön. Hän oli ollut aiemmin perusterve, mutta fenoksimetyylipensilliini oli aiheuttanut hänelle allergisen reaktion. Lennon jälkeen hän hakeutui hoitoon korvaoireiden vuoksi. Potilaalla todettiin eturiinoskopiassa selvä turvotus, tärykalvojen huono liikkuvuus sekä takanielussa ärsytys ja runsas limaneritys. Potilas sai lääkitykseksi 800 mg telitromysiiniä/vrk 5 päivän ajan sekä beklometasonidipropionaattia sisältävän suihkeen. 30 minuutin kuluttua ensimmäisestä lääkannoksesta potilaalle ilmaantui näköhäiriö. Hän ei pystynyt tarkentamaan katsetta ja esineiden muodot vääristyivät. Koska potilas otti lääkettä illalla ja meni nukkumaan, hän ei pystynyt arvioimaan oireen kestoa. Seuraavana aamuna näkökyky oli normaali. Potilas jatkoi lääkitystä edelleen ja näköhäiriöitä ei enää esiintynyt. Neljä päivää myöhemmin vastaanotolla potilaan visus oli normaali sekä lukuetaisyysdelle että 5 metriin. Silmin liikkeet olivat normaalit, näkökentät olivat sormipedimetriä käyttäen normaalit, silmänpohjat olivat normaalit eikä kuvien vääristymistä esiintynyt. Romberg oli vakaa, verenpaine oli 124/84 ja pulssi tasainen 72.

Potilas 2.

Toinen potilaamme oli 33-vuotias mies. Hän oli ollut aiemmin perusterve, mutta fenoksimetyylipensilliini oli aiheuttanut hänelle allergisen reaktion. Miehellä oli viikon verran ollut erittäin kipeä kurkku ja runsasta limavalumista takanieluun. Potilaalla todettiin katteinen nielu ja turpeat nielurisat, tärykalvot olivat normaalit, keuhkojen auskultaatio oli normaali. Potilas sai lääkitykseksi 800 mg telitromysiiniä/vrk 7 päivän ajan. Ensimmäisen lääkannoksen jälkeen potilas ei huomannut mitään erikoista, mutta 2–3 tuntia toisen lääkannoksen jälkeen potilaan olo muuttui jähmeäksi ja humalatilaa muistuttavaksi. Lisäksi potilas kertoi esineiden muodon vääristyneen. Potilas kertoi oireista puhelimitse. Potilas lopetti lääkityksen ja häntä pyydettiin ottamaan yhteyttä, jos oireet jatkuisivat.

Telitromysiini (kauppanimi Ketek) on ketolideihin kuuluva antibiootti. Suomessa valmiste on ollut kaupan vuodesta 2002 lähtien ja sillä on keskitty myyntilupa. Näin ollen tämän lääkkeen turvallisuuden valvonta kuuluu pääosin Euroopan lääkevirastolle EMEAlle. Vuonna 2007 EMEA kiinnitti huomiota telitromysiinin käyttöaiheisiin ja erityisesti tiettyihin merkittäviin haittavaikutuksiin (1). Näitä ovat mm. ohimenevät näköhäiriöt. Telitromysiinin valmisteyhteenvedoon lisättiin kohtaan 4.7 otsikon 'Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käytökykyyn' alle erityinen huomio, jossa mainitaan, että "mahdollisten näköhaittojen takia tulisi potilaiden minimoida aktiviteetit, kuten autolla ajo, raskaiden koneiden käyttö tai muiden vaarallisten tehtävien suoritus". Lisäksi muistutetaan siitä, että potilaille tulisi kertoa, että tämä haittavaikutus saattaa esiintyä jo ensimmäisen lääkannoksen jälkeen.



Taulukko. Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin 31.3.2009 mennessä ilmoitetut telitromysiiniä koskevat haittavaikutus-ilmoitukset, joissa on kuvattu erilaisia näköhäiriöitä.

Sukupuoli ja ikä	Viive haitan alkuun	Oiretermit	Haittavaikutuksen kuvaus	Toipuminen	Lääkityksen keskeytys haitan takia
36 v. nainen	6 vrk	Näön samentuminen, rytmihäiriöt, hypoestesia eli heikentynyt tunto.	Puoli tuntia tabletin ottamisesta näön samentuminen, joka kesti pari tuntia.	Toipui ilman erityistä hoitoa.	Kyllä
37 v. nainen	alle 1 vrk	Näön samentuminen, huonovointisuus	Oireet alkoivat 1 tunnin kuluttua ensimmäisen tabletin ottamisesta (klo 13) ja kestivät myöhään iltaan.	Toipui	
44 v. mies	alle 1 vrk	Näön samentuminen	Ensimmäisen tabletin ottamisen jälkeen näkö hämärtyi, eikä palautunut koko päivänä.	Ei tietoa	
40 v. mies	9 vrk	Näön samentuminen, niskajäykkyys	Näön tarkkuus tuntui heikentyneenä.	Ei toipunut ilmoitus-päivään mennessä.	
23 v. nainen	2 vrk	Näön samentuminen, huimaus	N. 30–45 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisen jälkeen ilmeni huimausta ja näön hämärtymistä kauas katsoessa.	Toipui levon jälkeen.	Kyllä
32 v. nainen	1 vrk	Näköhäiriöt, silmäkipu	Pitkittynyt näköhäiriö ja silmäkipu	Ei tiedossa	
35 v. mies	alle 1 vrk	Akkomodaatio epänormaali	N. 1 h lääkkeen ottamisen jälkeen akkomodaatio heikkeni, ei voinut lukea, eikä nähnyt lähellä olevaa lääkäriäkään selvästi.	Ei tiedossa	
38 v. nainen	alle 1 vrk	Näköhäiriöt, huimaus	Näköhäiriöt, huimaus.	Ei tiedossa	Kyllä
34 v. nainen	1 vrk	Näkökyky epänormaali	30 min. lääkkeen oton jälkeen oli vaikeuksia nähdä tarkasti lähelle sekä kauas esim. television tekstitystä. Lisäksi esiintyi kuvan vääristymistä.	Toipui	Ei. (Lopetus 4 vrk:n käytön jälkeen.)
44 v. nainen	alle 1 vrk	Näkökyky epänormaali	Lääkkeen oton jälkeen ei tahtonut nähdä lähelle. Toipui ennen seuraavien tablettien ottoa. Kuurin jälkeen oireeton.	Toipui	Ei
26 v. nainen	alle 1 vrk	Näkökyky epänormaali, huimaus	Jokaisen tabletin oton jälkeen pari tuntia kestävä näköhäiriö ja huimaus.	Toipui	Lopetus seuraavana päivänä.
42 v. nainen		Akkomodaatio epänormaali, kaksoiskuvat	N. 1,5 h lääkkeen oton jälkeen ilmaantui akkomodaatiovaikeutta, näkökenttä vaikutti sumealta, lisäksi kaksoiskuvia.	Toipui seuraavana päivänä lääkkeen lopetuksen jälkeen.	Kyllä
50 v. nainen	alle 1 vrk	Näkökyky epänormaali	Potilas ei pystynyt tarkentamaan lähelle eikä kauas.	Toipui	
25 v. nainen	alle 1 vrk	Okulogyyrinen kriisi	Silmät lamaantuivat, katseen siirtäminen vaikeutui.	Toipui samana päivänä.	
30 v. nainen	alle 1 vrk	Näkökyky epänormaali, silmäkipu, puhehäiriö	45 minuuttia lääkkeen oton jälkeen näköhäiriötä, silmät särkivät, puhe tuli sammaltavaksi.	Toipui sairaalaseuranan aikana.	
53 v. nainen	alle 1 vrk	Kaksoiskuvat, päänsärky, huimaus, unettomuus, ripuli	N. 2 h kuluttua lääkkeen ottamisesta päänsärkyä. Toisena päivänä muita oireita mukaan lukien kaksoiskuvat.	Ei toipunut ilmoitus-päivään mennessä.	Kyllä
17 v. mies	1 vrk	Näön samentuminen	N. 2 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen näkö sumeni muutaman tunnin ajan, ei pystynyt päätetyöskentelyyn ja TV näkyi epäselvänä.	Ei toipunut ilmoitus-päivään mennessä.	Ei. (Lopetus 4 vrk:n jälkeen).
27 v. nainen	alle 1 vrk	Näkökyky epänormaali, huimaus, pahoinvointi.	N. puolen tunnin kuluttua lääkkeen otosta tullut huimaus ja ollut vaikea hakea näkökenttää n. 1,5 tunnin ajan.	Toipui	Kyllä
15 v. nainen	alle 1 vrk	Näön samentuminen.	Näön hämärtymistä lääkkeen käyttöpäivinä.	Toipui	Ei
25 v. nainen		Kaksoiskuvat, näön samentuminen, päänsärky, huimaus, tinnitus	Toisen 5 vrk kuurin aikana tinnitusta ja kaksoiskuvia n. 48 tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Oireet kestivät n. 3 viikon ajan.	Ei toipunut ilmoitus-päivään mennessä.	

Telitromysiini-ilmoitukset haittavaikutusrekisterissä

Lääkelaitoksen haittavaikutusrekisteriin on saatu 52 haittavaikutusilmoitusta koskien telitromysiiniä. Näistä 20:ssä (n. 40 %) ilmoituksessa on kuvattu erilaisia näköhäiriöitä (taulukko). Näköhäiriöilmoituksista kolme neljäsosaa koski nuoria aikuisia (ikä 20–40 v). Suurin osa eli 85 % oli naisia. Kymmenellä potilaalla (50 %) ei ilmaantunut muita oireita kuin näköhäiriötä. Oireet alkoivat yleensä 0,5–2 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja ne kestivät yleensä yli 2 tuntia. Yli puolet potilaista (12) toipui ja neljällä potilaalla oireet jatkuivat ilmoituksen tekohetkellä. Seitsemän potilasta keskeytti telitromysiinihoidon haittavaikutuksen vuoksi. Neljä potilasta otti kuurin loppuun haittavaikutuksesta huolimatta.

Pohdintaa

Telitromysiinin käyttöaiheet ovat aikuisilla avohoitopneumonia, kroonisen bronkiitin paheneminen sekä akuutti sinuiitti, jos infektio on beetalaktaami- ja/tai makrolidiresistentti.

Telitromysiinin aiheuttamat näköhäiriöt on syytä muistaa. Lääkkeen haittavaikutuksina on ilmoitettu näön hämärtymistä, vaikeuksia näön tarkentamisessa sekä diplopiiaa eli kaksoiskuivia. Haitat ovat yleensä olleet lieviä tai kohtalaisia, mutta myös vakavaksi luokiteltuja haittavaikutuksia on esiintynyt.

Hiljan julkaistussa italialaisen haittavaikutusrekisterin aineistossa silmiin liittyviä haittavaikutuksia oli 2,2%:ssa ilmoituksista (n=1 017) (3). Tabletti-muodossa käytössä olleista lääkeaineista ilmoituksia oli lukumääräisesti eniten telitromysiinistä. Toisessa italialaisessa makrolidiantibioottien aiheuttamien silmään kohdistuneissa haittavaikutusten analyysissä (n=622) telitromysiini oli aiheuttanut 47 % tapauksista (4). Yleisin haittavaikutus oli näön hämärtyminen (43 %), sitten tarkemmin luokittelematon näköhäiriö (19 %), vaikeudet näön tar-

kentamisessa (14 %) sekä kaksoiskuvat (10 %). Suurin osa haittavaikutuksista tuli esiin ensimmäisen tai toisen annoksen jälkeen ja ne olivat palautuvia. Vain harvoissa näistä tapauksista ei ollut tapahtunut välitöntä toipumista. Vaikka telitromysiinin ei tiedetä aiheuttavan pysyvää näköhäiriötä, lääkityksen uusimista varoitettiin, jos se on aiheuttanut näköhäiriön (5). Toistettu käyttö voisi teoriassa johtaa optiseen neuropatiaan (5).

Lääkelaitokselle ilmoitetuista telitromysiinilääkityksen epäillyistä haitoista noin 40 %:iin tapauksista liittyi näköhäiriö. Telitromysiinin käyttöön liittyvä näköhäiriön riski näyttää olevan ohimenevä, eikä ole mahdollista päätellä, onko se annoksesta riippuvainen. FDA:n mukaan näköhäiriö esiintyi 0,4 % henkilöillä (40/1 003) faasi I tutkimuksissa, kun annos oli suuri ja 0,7% potilailla (14/2 045) faasi III tutkimuksissa (2). Näköhäiriöitä ilmoitettiin eniten alle 40-vuotiailla naisilla. EMEAn analyysissä näköhäiriön esiintymisen arvioidaan olevan 1 %:n luokkaa (1). Telitromysiinin aiheuttamien näköhäiriöiden mekanismina voi olla telitromysiinin lyhytaikainen vaikutus sädekehään (*corpus ciliare*), jonka seurauksena mykiön rentoutuminen myöhästyy ja näön tarkentaminen vaikeutuu (1).

Tässä katsauksessa on keskitytty telitromysiinin aiheuttamiin näköhäiriöihin. Muista mahdollisista haittavaikutuksista tavallisia ovat ruuansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset sekä päänsärky (1, 6). Telitromysiinin käyttö on lisäksi saattanut johtaa vakaviin haittavaikutuksiin, kuten *Myasthenia gravis*-pahenemiseen, ohimeneviin tajuttomuuskohtauksiin, maksan vajaatoimintaan tai jopa palautumattomaan maksavaurioon.

Telitromysiinihoidossa on syytä arvioida huolellisesti riskit ja hyödyt. Vaikean infektion hoidossa voidaan ajatella otettavan suurempi riski (7). Telitromysiinin turvallisuutta seurataan edelleen tiiviisti.

Lopuksi

Telitromysiinin käytön yhteydessä on kuvattu näköhäiriöitä enemmän kuin muilla antibiooteilla. On syytä muistaa tämä haittavaikutus, jonka riski näyttää olevan suurempi alle 40-vuotiailla naisilla ja noudattaa jo mainittua ohjetta eli "*minimoida aktiviteetit, kuten autolla ajo, raskaiden koneiden käyttö tai muiden vaarallisten tehtävien suoritus telitromysiinin käytön yhteydessä*". Myös telitromysiinin ottaminen ennen nukkumaan menoa voi vähentää mahdollisia näköhäiriön komplikaatioita.

Kirjallisuus

1. European public assessment reports for authorised medicinal products for human use. <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/k.htm>
2. http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/03/slides/3919S1_01_FD A-Soreth/sld001.htm
3. Leone R, Cutroneo P, Cocci A ym. Ocular adverse reactions: analysis of an Italian spontaneous reporting database. *Drug Safety* 2007;30(10):919–990 (abstract).
4. Sottosanti L, Santuccio NG, Mangano P ym. Telithromycin and ocular reactions. *Drug Safety* 2006;29(10):911–1010 (abstract).
5. Cardioli E, Da Pozzo P, Gallus GN ym. Leber's hereditary optic neuropathy associated with cocaine, ecstasy and telithromycin consumption. *Journal of Neurology* 2007;254:255–6.
6. Brown SD. Benefit-risk assessment of telithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia (Review). *Drug Safety* 2008;31:561–75.
7. Psaty BM. Clinical trial design and selected drug safety issues for antibiotics used to treat community-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47 Suppl. 3:S176–9.

Lääkeviranomaisen laboratorio valvoo

Lääkkeiden käyttäjien on voitava luottaa siihen, että lääkkeet ovat korkealaatuisia ja sisältävät juuri sitä mitä etiketissä lukee. Lääkkeiden valmistajat ja jakelijat ovat vastuussa siitä, että lääkkeet täyttävät myyntiluvan ja/tai farmakopean mukaiset vaatimukset. Näiden toimijoiden valvonta edellyttää, että valvontaviranomaisella on käytössään tarkoitukseen sopiva, valvottavista riippumaton laboratorio. Tällaisia virallisia lääkkeiden laadunvalvontalaboratorioita (OMCL = Official Medicines Control Laboratory) on miltei kaikissa tasokasta lääkevalvontaa harjoittavissa maissa. Suomen virallinen lääkkeiden laadunvalvontalaboratorio on Lääkelaitoksen laboratorio.

Laboratorion tehtävät

Lääkelaitoksen laboratorio vastaa lääkkeiden laaduntarkastukseen ja Euroopan farmakopean valmisteluun liittyvistä farmaseuttisista, kemiallisista ja mikrobiologisista laboratoriotutkimuksista. Samalla laboratorio testaa myyntilupahakemuksissa esitettyjen menetelmien toimivuutta.

Suurin osa laboratoriossa tutkittavista lääkevalmisteista tilataan tukkukauppojen kautta. Testattavat lääkkeet valitaan muun muassa tuotevirheilmoitusten, riskiarvion sekä Lääkelaitoksen strategisten valintojen perusteella. Lisäksi valmisteita otetaan tutkittavaksi pistokoeluntoisesti. Eurooppalaisissa lääkkeiden valvontaprosesseissa näytteitä tulee myös muista EU/ETA-maista.

Lääkelaitoksen tarkastajat ottavat tarkastuskäynneillä näytteitä raaka-aineista, lääkevalmisteista ja apteekkien valmisteista. Tutkimuspyyntöjä saadaan myös Lääkelaitoksen lääketurvaosastolta haittavaikutuksiin liittyen ja valvontaosaston lupa- ja tarkastusyksiköltä mahdollisiin tuotevirhe-epäilyihin liittyen. Laboratoriolla ei ole mahdollisuutta ottaa vastaan yksityishenkilöiden tutkimuspyyntöjä.

Lääkelaitos osallistuu Euroopan farmakopeakomission ja sen alaisten asiantuntijaryhmien työkentelyyn tätä koskevan kansainvälisen yleissopimuksen edellyttämällä tavalla. Farmakopeamonografioiden valmistelutyössä tarvittavien tutkimusten lisäksi laboratorio osallistuu monografiaehdotusten testaukseen. Testauksella varmistetaan, että ehdotetut analyysimenetelmät ovat toimivia ja toistettavissa missä tahansa laboratoriossa. Laboratorio osallistuu myös Euroopan neuvoston alaisuudessa toimivan EDQM:n (European Directorate for Quality of Medicines & Health Care) järjestämiin vertailuainetutki-



Lääkkeen laadusta voi saada luotettavan käsityksen ainoastaan laboratoriotutkimuksin – aistinvaraiset havainnot eivät sitä paljasta.



Laboratorioon on juuri valmistunut soluviljelytila. Kuvassa on tutkija Taina Turunen.

muksiin. Näissä tutkimuksissa määritetään virallisten vertailuaineiden pitoisuus tai teho (esimerkiksi antibiootin mikrobiologinen teho).

Miten lääkkeitä tutkitaan?

Markkinoilla olevien tuhansien valmisteiden testaaminen asettaa OMCL-laboratoriolle suuret vaatimukset sekä laitekannan että henkilöstön osaamisen suhteen. Erilaisia analyysitekniikoita pitää olla käytettävissä titrauksesta massaspektrometriaan ja kapillaarielektroforeesista endotoksiinitestaukseen. Laitekantaa uudistetaan jatkuvasti seuraten lääketeollisuudessa tapahtuvaa kehitystä.

Perinteisten synteettis-kemiallisten lääkeaineiden rinnalle on viime vuosina kehittynyt yhä moninaisempi biologisten lääkkeiden ryhmä, joka sisältää erilaisia valmisteita aina soluviljelmissä tuotetuista proteiineista pitkälle kehitettyihin soluterapiavalmisteisiin asti. Laboratorioon juuri valmistunut soluviljelytila mahdollistaa biologisten valmisteiden tehon määrittämisen *in vitro* ja lisää valmiuksia mm. immunologisten menetelmien monipuolisempaan käyttöön. Solutestauslaboratorio antaa mahdollisuuden myös vaikeasti arvioitavien biologisten valmisteiden testaamiseen jo myyntilupaprosessin aikana, aloittaen näin aivan uuden vaiheen suomalaisessa lääkevalvonnassa.

Parenteraalisissa lääkemuodoissa mikrobiologisen puhtauden testaus on lääketurvallisuuden kannalta ensiarvoisen tärkeää. Kriittisimmät menetelmät ovat steriilistesti ja endotoksiinistesti. Koska kaikissa EU-maissa ei ole omaa mikrobiologian laboratorioita, Lääkelaitoksen laboratorio on tehnyt alan palvelutöitä muun muassa Ruotsille ja Latvialle. Yhteistyöpalveluista on sovittu myös Irlannin ja Viron lääkevalvontaviranomaisten kanssa. Tietyt biologiset lääkkeet, kuten solu- ja kudosterapiavalmisteet, tuovat haasteita myös mikrobiologiseen testaukseen. Tulevaisuudessa steriilisyys- ja pyrogeenitestaus vaativat uusia, nopeampia ja spesifisempiä testausmenetelmiä, joiden käyttöön ottoon varaudutaan.

OMCL-verkosto

Yhdenkään maan virallisen lääkkeiden laadunvalvontalaboratorion resurssit eivät riitä kaikkien markkinoilla olevien lääkkeiden laadunvalvontaan, eikä yhdelläkään laboratorioilla ole kaikkia niitä menetelmiä, joita tällainen kattava testaus toiminta edellyttäisi. Eurooppalaiset OMCL-laboratoriot muodostavat toimivan yhteistyöverkoston, mikä mahdollistaa miltei kaikkien käytössä olevien testien tekemisen verkoston puitteissa. Työn ja tulosten jakamisella on päästy tilanteeseen, jossa valvonta kattaa hyvin mark-

kinoilla olevat lääkkeet. OMCL-verkoston toimintaa koordinoi Euroopan neuvoston alainen EDQM:n osasto *Department of Biological Standardisation, OMCL Network & HealthCare* (DBO).

OMCL-verkoston laboratoriot tekevät vapaaehtoista yhteistyötä tunnustamismenettelyn (*Mutual Recognition Procedure*, MRP) ja hajautetun menettelyn (*Decentralised Procedure*, DCP) kautta myyntiluvan saaneiden valmisteiden laadunvalvonnassa. Näiden prosessien kautta myyntiluvan saaneiden lääkkeiden laatuvaatimukset ovat kaikissa maissa samat, mikä avaa mahdollisuudet yhteistoiminnalle myös laaduntarkastuksessa. Näytteiden vaihto tehostaa laboratorioiden toimintaa, sillä tutkittujen valmisteiden kokonaismäärää voidaan kasvat-
taa ja eri laboratorioiden tekemää päällekkäistä testausta vähentää.

Euroopan lääkevirasto EMEA vastaa keskitetyn menettelyn kautta myyntiluvan saaneiden valmisteiden (*Centrally Authorised Products*, CAP) laadunvalvonnasta EU/ETA -alueella, mutta on antanut koordinoituvastuun EDQM:lle testauksen järjestämiseksi OMCL-verkoston laborato-



Steriilistestien tekemistä varten laboratoriossa on puhdas tila, jonka käyttö vaatii erikoispukeutumista. Kuvassa on apulaistutkija Susanna Pessi.



CAP-valmisteista tutkitaan yleensä useita eriä, jotka kerätään eri EU/ETA-maista. Kuvassa on apulaistutkija Sirpa Komulainen.

rioissa. Lääkelaitoksen laboratorioon tulee vuosittain useita valmisteita testattavaksi CAP-järjestelmän puitteissa. Suuri osa CAP-näytteistä on biologisia valmisteita.

Lääkelaitoksen laboratorio on OMCL-verkoston täysjäsen. Täysjäsenyyden ehdot ovat tiukat ja edellyttävät muun muassa, että laboratorio on valvottavista hallinnollisesti ja taloudellisesti riippumaton ja että sillä on ulkopuolisen tahon hyväksymä laatu järjestelmä. Lääkelaitoksen laboratoriolla nämä asiat ovat jo vuosia olleet kunnossa, mikä on mahdollistanut laboratorion aktiivisen osallistumisen verkoston toimintaan. Laboratorio on ollut mukana kaikissa testausyhteistyömuodoissa niiden alusta asti. Laboratorio sijoittui pienuudestaan huolimatta viime vuonna viiden aktiivisimman OMCL-laboratorion joukkoon. Rajalliset resurssit omaavalle jäsenmaalle eurooppa-

lainen yhteistoiminta on erityisen tärkeää ja sillä on saavutettu lukuisia skaala- ja synergiaetuja.

Onko viranomaisen laboratorio aina oikeassa?

Viranomaislaboratorion on pysyttävä osoittamaan toimintansa laadukkuus ja laboratorion tuottamien tulosten luotettavuus sekä sisäisille että ulkoisille asiakkaille. Lääkelaitoksen laboratoriolla on standardin SFS-EN ISO/IEC 17025 (*General requirements for the competence of testing and calibration laboratories*) mukainen toimintajärjestelmä. Standardi edellyttää, että kaikki laboratoriotulosten laatuun vaikuttavat tekijät ovat hallinnassa; henkilökunta on ammattitaitoista, toimintatavat on vakioitu ja työn vaiheet ovat jäljitettävissä. Laboratorion suoriutumiskykyä ja toiminnan tasoa arvioidaan säännöllisillä vertailumittauksilla, joissa Lääkelaitoksen laboratorio on menestynyt erinomaisesti.

Lääkkeiden laadunvalvonnan kannalta keskeiset analyysitekniikat on akkreditoitu FINAS-akkreditointipalvelun päätöksellä. Kansainvälisiin kriteereihin perustuva akkreditointi on menettelytapa, jonka avulla virallinen akkreditointielin toteaa laboratorion pätevyyden. Laboratoriolla on toiminnan luonteesta johtuen mukautuva pätevyysalue (*flexible scope*), joka mahdollistaa akkreditoitujen analyysitekniikkojen monipuolisen käytön lääkevalvonnan tarpeiden mukaisesti. Lääkelaitoksen laboratorio on ensimmäinen testauslaboratorio Suomessa, jolle on myönnetty akkreditointi mukautuvan pätevyysalueen arviointimenettelyn mukaisesti. Tässä menettelyssä laboratorion pätevyys ja henkilökunnan osaaminen arvioidaan erityisen tarkasti. Laboratorion pätevyysaluetta on laajennettu järjestelmällisesti siten, että akkreditoinnilla on voitu vahvistaa laboratoriotoinnin luotettavuutta valvontaroolin edellyttä-

mien moninaisten tutkimusvalmiuksien ylläpitämisessä sekä lisätä vaikuttavuutta OMCL-verkostossa.

Laboratorio jatkuvassa valmiudessa

Laillisen jakeluketjun kautta hankittuja lääkkeitä voidaan käyttää yleensä luottavaisin mielin, koska lääkkeiden laatu Suomessa on korkea. Toisinaan markkinoille kuitenkin pääsee lääke-eriä, joiden laatu ei vastaa vaatimuksia. Laatu poikkeamat voivat ilmetä Lääkelaitoksen laboratorion omassa testauksessa tai tulla laboratorion tietoon tuotevirhe- tai haittavaikutusilmoitusten välityksellä. Silloin on tärkeää, että laboratorio reagoi tarvittaessa nopeasti, jotta toimivaltainen lääkeviranomais voi ryhtyä tilanteen edellyttämiin toimiin.

Esimerkkinä tuotevirheestä on viime vuoden keväällä havaittu hepariinin raaka-aineen väärennös. Lääkeraaka-aineeseen oli ilmeisesti tahallisesti lisätty halpaa sukulaisainetta, muunneltua kondroitiinisulfaattia, minkä arvioidaan johtaneen jopa satoihin

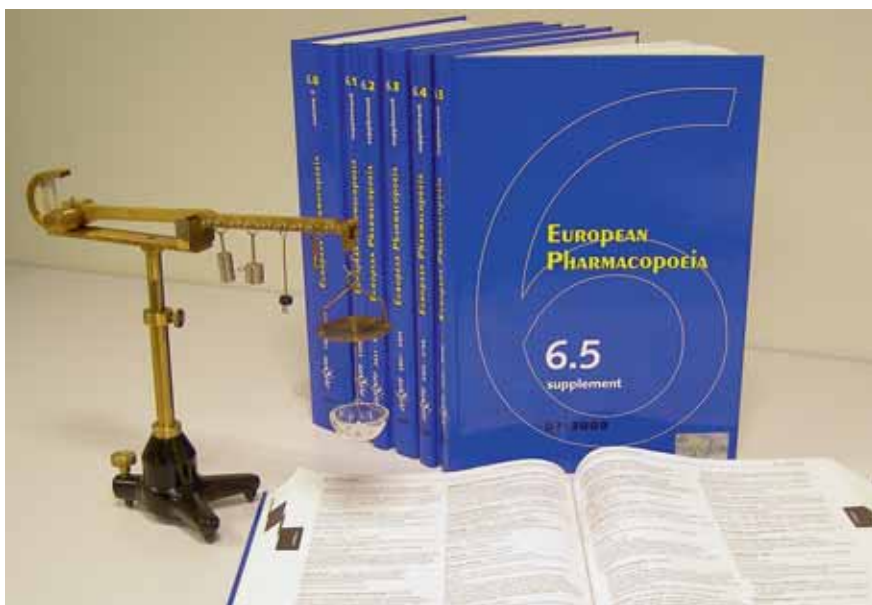


Akkreditointipäätös ja pätevyysalueen kuvaus, ks. www.finas.fi.

kuolemantapauksiin. Lääketurvallisuuden varmistamiseksi Lääkelaitoksen laboratorio seuloi kaikki Suomen markkinoilla olleet hepariinivalmisteet tämän epäpuhtauden varalta.

Lääkeväärennökset ovat kasvava uhka lääketurvallisuudelle. Lääkkeitä ostetaan yhä enemmän ulkomaanmatkoilta ja tilataan laittomasti internetin välityksellä. Laboratorio tekee yhteistyötä Tullilaboratorion kanssa lääkeväärennösten ja laittomien lääkkeiden analysoimisessa erityisesti silloin, kun niissä oletetaan olevan lääketurvallisuuteen liittyviä riskejä (ks. TABU 4/2008). Tullilaboratoriossa tehtyä vaikuttavien aineiden identifiointia voidaan tarvittaessa täydentää esim. pitoisuus- ja puhtausmäärittäyksin.

Poikkeusolojen lääkehuollon kannalta on hyvin tärkeää, että valtionhallinnolla on käytettävissään lääkkeisiin erikoistunut laboratorio. Lääkelaitoksen laboratorio on mukana OMCL-verkoston uudessa toimintamuodossa, jossa yhdessä kehitetään valmiuksia poikkeusolojen varalta varmuusvarastoitujen lääkkeiden laadun monitorointiin.



Lääkelaitoksen laboratoriolla ja sitä edeltäneellä Lääkelaboratoriolla on vuodesta 1978 alkaen ollut edustajia monografioita valmistelemissä asiantuntijaryhmissä. Euroopan farmakopeakomissiossa on ollut edustajia vuodesta 1975 alkaen.

Miten tästä eteenpäin?

Sosiaali- ja terveydenhuollon hallinnonalalla on parhaillaan käynnissä uudelleen järjestelyjä mm. laboratoriotoiminnan osalta. Hallinnollisista muutoksista huolimatta kansallisen viranomaislaboratorion säilyttäminen on lääketurvallisuuden kannalta erittäin tärkeää ja mahdollistaa testausvalmiuden poikkeustilanteissa. Laadukkaalla toiminnallaan Lääkelaitoksen laboratorio on saavuttanut merkittävän roolin yhteiseurooppalaisissa valvontaprosesseissa. Tulevaisuudessa menestyminen OMCL-verkoston työnjaossa edellyttää laboratoriolta entistä kattavampaa testaustekniikkavalikoimaa ja siihen liittyvää osaamista. Tähän on laboratorion nyt ja tulevaisuudessa panostettava.

Tämän artikkelin kuvat on ottanut Tiina Jokiniemi laboratorion.

- Suomessa on ollut lääkkeiden laadunvalvontaan liittyvää riippumatonta laboratoriotoimintaa jo yli 30 vuoden ajan.

- Lääkelaboratorio perustettiin lääkintöhallituksen alaisuuteen vuonna 1975, kun yksityinen Apteekkitavaraintarkastuslaboratorio myytiin valtiolle. Lääkelaboratorio vastasi sekä myyntilupahakemusten arvioinnista että lääkkeiden laadunvalvontaan liittyvistä laboratoriotutkimuksista. Lääkelaboratorion toimitilat sijaitsivat aluksi Helsingin ydinkeskustassa "Pikku-Roballa".

- Lääkelaboratorio muutti vuonna 1988 uusiin tiloihin Ruskeasuolle osoitteeseen Mannerheimintie 166. Samassa osoitteessa aloitti toimintansa vuonna 1993 Lääkelaitos, joka muodostettiin hallinnon uudelleenorganisoinnin viimeisessä vaiheessa yhdistämällä Lääkelaboratorio ja STAKES:in lääkeosasto.

- Lääkelaitoksen muiden osastojen siirtyessä Mannerheimintien toiselle puolelle vuonna 2004 Lääkelaitoksen laboratorio jäi edelleen toimimaan samoihin tiloihin, joita on vuosien mittaan saneerattu ajan vaatimusten mukaisiksi.

Kasvimateriaalin alkuperä- ja epäpuhtaustietojen olemassaolon tärkeys

Joulukuussa 2007 järjestettiin Euroopan lääkevirastossa EMEAssa laatuarvioijille tarkoitettu koulutustapahtuma, jonka aiheet käsittelivät kasvirohdosvalmisteisiin liittyviä epäpuhtauksia ja niiden kontrollointia. Erityisen tarkastelun kohteena olivat lähtökasvimateriaalin epäpuhtaudet. Tästä koulutuksesta on julkaistu EMEAn verkkosivuilla materiaalia kysymys-vastaus -dokumentin muodossa vuoden 2008 lopussa. On erityisen tärkeää, että kaikki tiedot kasvimateriaalin alkuperään ja käsittelyyn liittyvistä vaiheista, joilla voi olla vaikutusta kasvimateriaalin laatuun ja jatkovalmistusvaiheiden kautta myös lopputuotteeseen, on dokumentoitu myyntilupa- ja rekisteröintihakemuksiin voimassa olevien vaatimusten mukaisesti.

Erityishaasteita

Vaikka rohdoskasveja voidaan kasvatata valikoiduista siemenistä valvotuissa kasvuolosuhteissa kasvihuoneissa, pääosa kasvirohdosvalmisteiden lähtömateriaalina käytettävistä kasveista on kuitenkin peräisin viljelmiltä tai luonnonvaraisilta kasvupaikoilta. Näissä tapauksissa kasvuolosuhteiden kontrollointi vaikeutuu ja muuttuu osin mahdottomaksikin kasvukauden aikana kasviin vaikuttavien tekijöiden määrän lisääntyessä.

Kun kasvirohdosvalmisteen valmistus aloitetaan, kasvien mukana tulleet näkyvät epäpuhtaudet – muun muassa maa-aines ja ötökät – pitää saada poistettua. Näkyvien epäpuhtauksien lisäksi kasvimateriaalista löytyy monenlaisia paljain silmin näkymättömiä epäpuhtauksia, joita ei valmiiseen tuotteeseen haluta tai joilla on kasvimateriaalin laatua heikentävä vaikutus. Tällaisia epäpuhtauksia ovat muun muassa mikrobit, raskasmetallit, torjunta-ainejäämät ja homemyrkyt eli mykotoksiinit, joista tärkeimpiä ovat aflatoksiinit.

Vaikka sadon korjaaminen tai kasvien kerääminen tapahtuisi erityisen huolellisesti, siitä huolimatta kasvimateriaalin laatu saattaa vaihdella huomattavasti verrattaessa eri aikoina ja eri paikoista kerättyjä kasvirohdoseriä toisiinsa. Merkitystä on esimerkiksi sillä, millaisessa maaperässä kasvit kasvavat, sataako kasvukauden aikana normaalia enemmän tai onko kasvukauden aika-

na normaalia kylmempää tai lämpimämpää. Kasvit saattavat altistua ulkoiselle raskasmetallikuormalle (esim. saastepäästöt) tai ne saattavat varastoida itseensä raskasmetalleja maaperästä. Mikrobikuorma voi lisääntyä satteisen kasvukauden mutta myös luonnonmukaisten lannoitteiden käytön seurauksena. Kasvilajista, kasvuolosuhteista, sadonkorjuusta ja säilytyksestä riippuu pitkälti se, tarvitseeko kasvukauden aikana käyttää lannoitteita, kasvinsuojeluaineita tai tuholaismyrkkyjä. Mahdolliset jäämät ovat helpompi selvittää, kun tiedetään, mitä aineita ja menetelmiä on käytetty.

Dokumentaation olemassaolon tärkeys

On erityisen tärkeää olla selvillä kasvirohdosvalmisteen – myös perinteisen kasvirohdosvalmisteen – valmistukseen käytettävän lähtökasvimateriaalin laadusta. Oleellinen osa laadun varmistuksessa on tietojen asianmukainen dokumentointi. Kaikki ne vaiheet, joilla voi olla vaikutusta



TABU 2. 2009

kasvimateriaalin laatuun, ovat dokumentoinnin kannalta tärkeitä. Kasvimateriaalin maantieteellinen alkuperäalue, kasvukauden aikana ja sadonkorjuun jälkeen käytetyt aineet ja menetelmät sekä kuljetus- ja säilytysolosuhteet ovat esimerkkejä kasvimateriaalin laatuun liittyvistä vaiheista. Kun nämä tiedot on dokumentoitu asianmukaisesti, ne muodostavat yhdessä kasvimateriaalin muiden laatuselvitysten kanssa pohjaa hyvätasoiselle kasvirohdosvalmistelle.

Myyntilupa- ja rekisteröintihakemusten laatudokumentaatiossa esiintyy runsaasti puutteita ja epäselvyyksiä kasvirohdosten alkuperää ja epäpuhtauksia koskevista tiedoista. Alkuperäaluetta koskevien tietojen puuttumisen lisäksi kasvinsuojeluaineiden käytön ja jäämien tutkiminen – tai ainakin niiden esittämistä – on useimmiten vaillinainen. Kannattaa muistaa, että Euroopan farmakopean pestisidijäämälistalla (*Ph. Eur. 2.8.13. Pesticide residues*) on vain osa kaikista mahdollisista kasvinsuojeluaineista. Jos muita aineita käytetään, tiedot käytöstä ja mahdollisista jäämistä on selvitettävä. Lisäselvitysten kautta tiedot useimmiten saadaan, mutta

menettely viivästyttää osaltaan hakemuskäsittelyä. Puutteet kasvirohdokseen liittyvissä tiedoissa voivat yksinäänkin olla syy hakemuksen hylkäämiseen. Kannattaa muistaa myös, että kasvirohdosta koskevien tietojen muuttuessa tulee muutos hyväksyttää muutoshakemusmenettelyä käyttäen ennen muutoksen toteuttamista. Esimerkiksi kun vaihdetaan kasvirohdostoimittajaa tai kasvirohdoksen alkuperäalue muuttuu vaikkapa Afrikasta Intiaan muutoshakemusmenettelyä tulee käyttää.



Alla olevat linkit on haettu verkosta 13.3.2009

List of questions & answers (Q&A) received during the HMPC assessors training on quality issues everging for herbal medicinal products (held on 7 December 2007, EMEA) (Doc. Ref. EMEA/531300/2008)

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/53130008en.pdf>

Guideline on good agricultural and collection practice (GACP) for starting materials of herbal origin (Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005)

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/24681605en.pdf>

EudraLex, Vol. 4, Part II: Basic requirements for active substances used as starting materials

- http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/pdfs-en/2005_10_03_gmp-partii-activesubstance.pdf

EudraLex, Vol. 4, Annex 7: Manufacture of herbal medicinal products

- http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-4/vol4_an7_2008_09.pdf

Reflection paper on the use of fumigants (Doc. Ref. EMEA/HMPC/125562/2006)

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/12556206en.pdf>

Guideline of quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (Doc. Ref. CPMP/QWP/ 2819/00 Rev 1)

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/281900en.pdf>

Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (Doc. Ref. CPMP/QWP/2820/00 Rev. 1)

- <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/282000en.pdf>

Ohjeita ja ohjeistoja

Myyntilupa- ja rekisteröintihakemusten laatuselvitysten laatimisen helpottamiseksi on olemassa useita ohjeita ja ohjeistoja. Hyvien viljely- ja keräyskäytäntöjen (GACP) ohjeistossa kuvataan yksityiskohtaisesti asiat, joiden dokumentointi on tärkeää muun muassa myyntilupa- ja rekisteröintidokumentaation laatimisen kannalta mutta myös vaikuttavan aineen GMP-tarkastuksiin liittyen. Vaikka vaikuttavan aineen GMP-vaatimukset eivät ulotu aivan viljelmille ja primaarikäsittelyvaiheisiin asti, on asianmukaisen dokumentaation oltava tarvittaessa saatavilla myös tarkastusta tehtäessä. Edellä mainittujen ohjeistojen lisäksi huomiioon otettavia ohjeistoja ovat muut laatu- ja laatuvaatimusohjeistot.

Euroopan lääkeviraston 6. komitea aloitti työnsä

Pitkälle kehittyneessä terapiassa käytettävät lääkevalmisteet (solu- ja geeniterapiatuotteet sekä kudostuotteet) tulivat lääkelaainsäädännön piiriin v. 2007 (asetus 1394/2007/EC). Sen myötä EMEAn alaisuuteen perustettiin uusi komitea, joka keskittyy yksinomaan kehittyneiden terapia- tuotteiden tieteelliseen arviointiin. Uusi CAT-komitea (*Committee for Advanced Therapies*) aloitti työnsä tammikuussa 2009.

Komiteaan kuuluu 1 jäsen ja varajäsen jokaisesta 27 EU-jäsenvaltiosta sekä 2 kliinistä asiantuntijaa (lääkäreitä) ja 2 potilasjärjestöjen edustajaa Euroopan komission nimittämistä. Viisi kansallisista jäsenistä on EMEAn ihmislääkekomitean (CHMP) jäseniä ja myös CHMP:n nimittämiä. CAT-komitean jäsenistössä on monen eri alueen asiantuntijoita, mm. kehittyneisiin terapiaoihin perehtyneitä lääkäreitä, solubiologeja, bioteknoloogeja ja biomateriaaliteknologian asiantuntijoita (lääkinnälliset laitteet). Helmi-kuun kokouksessa komitean puheenjohtajaksi valittiin *Christian Schneider* Saksasta ja varapuheenjohtajaksi *Paula Salmikangas* Suomesta. Komitea käsittelee jatkossa kaikki kehittyneiden terapiatuotteiden myyntiluvat, luokitelut, sertifioinnit ja ohjeistukset sekä seuraa alan tieteellistä kehitystä. Komitea antaa myös lausuntonsa kehittyneitä terapiaoita koskeissa tieteellisissä neuvonnoissa.

Uusi asetus luo kehykset kehittyneiden terapiavalmisteiden valvonnalle ja CAT-komitealla on keskeinen rooli näiden valmistei-

den valvonnan kehittämisessä. Uudet terapiat tulevat olemaan kalliimpia kuin perinteiset lääkevalmisteet, mutta toisaalta niillä voidaan parantaa sairauksia ja kudostuotteita, joihin ei aiemmin ole ollut tehokkaita hoitokeinoja. Ensimmäiset markkinoille pyrkivät kudostuotteet ovat haavaumien ja palovammojen hoitoon tarkoitettuja keinovalmisteita ja rustotautien hoitoon tarkoitettuja kondrosyyttivalmisteita. Keinovalmisteita ei ole muodostaa uutta ihoa ja ihon alaista kudosta, vaan toimia nk. biologisena laastarina, jonka alla omat kudokset voivat parantua. Valmisteen solut erittävät kasvutekijöitä ja muita molekyylejä, jotka edistävät omien solujen lisääntymistä ja rekrytointia vaurioalueelle. Kondrosyyttivalmisteita on ollut Euroopassa kansallisilla markkinoilla jo vuosia ja niistä saadut tulokset ovat lupaavia. Solut eristetään potilaan omasta rustobiopsiasta ja niitä lisätään kasvattamalla soluviljelyolosuhteissa, jotta saataisiin vaurioalueen hoitoon riittävä määrä soluja. Kondrosyyttihoitojen avulla pyritään vaikuttamaan rustotautiin jo varhaisessa vaiheessa, jolloin on mahdollista välttää mm. osteoartriitin kehittyminen/eteneminen.

Mahdollisuus käyttää geeniterapiahoitoja perinnöllisten, geneettisten muutosten aiheuttamien sairauksien hoitoon on myös voimakkaan tutkimuksen ja tuotekehityksen alla. Yksi onnistuneimmista kliinisistä geeniterapiatutkimuksista on ollut ns. *SCID-trial* Ranskassa, jossa useita pe-

rinnöllistä immuunipuutosta sairastavia lapsia on kyetty parantamaan viemällä heiltä puuttuva geeni retrovirusvektorissa potilaan valkosoluihin. Soluterapia- tuotteiden kehitys on puolestaan keskittynyt voimakkaasti erilaisien syöpien hoitoihin. Pyrkimyksenä on mm. kehittää ns. syöpärokotteita, joiden avulla potilaan immuunijärjestelmä saataisiin tunnistamaan ja tuhoamaan elimistössä olevat syöpäsolut.

Kehittyneet terapiatuotteet ovat korkean riskin tuotteita, joskin riskin määrä voi vaihdella. Yleisin riskitekijä on mikrobiologinen puhtaus ja siihen liittyvät infektiot (valmisteiden sisältämiä viruksia ja soluja ei voida steriloida). Lisäksi valmisteet voivat aiheuttaa potilaissa immuunireaktioita ja kasvainten kehittymistä (kantasolut). Kehittyneitä terapiatuotteita koskevat tekniset, lakiperusteiset vaatimukset on esitetty direktiivin 2001/83/EC uudistetussa liitteessä I, joka on julkaistu komission verkkosivuilla. Se tulee voimaan vielä tämän kevään aikana. Teknisten vaatimusten perusteella geeniterapiatuotteille ja solupohjaisille tuotteille on valmisteltu EMEAn työryhmissä ohjeistoja, jotka luovat pohjan ko. valmisteita koskeville laatu-, prekliinisille ja kliinisille vaatimuksille silloin, kun valmisteelle haetaan EU:n yhteistä, keskitettyä myyntilupaa:

Guideline on cell-based products:
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/cwpw/41086906enfin.pdf>; Note for guidance on gene transfer medicinal products: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bwp/308899en.pdf>

Tavanomaisten eläinlääkkeiden haittavaikutukset vuonna 2008

Vuonna 2008 Lääkelaitos vastaanotti 244 haittavaikutusilmoitusta eläinlääkevalmisteista tai eläimelle annetuista ihmisille hyväksytyistä lääkevalmisteista. Tavanomaisia eläinlääkevalmisteita koskevia ilmoituksia oli 158 (65 %) ja näistä vakaviksi luokiteltiin 44 ilmoitusta (28 % ilmoituksista). Ilmoitusten lukumäärä ja vakavaksi luokiteltavien ilmoitusten osuus pysyivät melko lailla edellisen vuoden tasolla.

Kuten aiemmin, suurin osa vuoden 2008 ilmoituksista koski pieneläimiä (89 %). Tuotantoeläimiä (hevonen, nauta, sika) koskevia ilmoituksia tehtiin 12 kappaletta. Ihmisiä koskevia ilmoituksia vastaanotettiin viime vuonna huomattavasti edellisvuotta enemmän, yhteensä kuusi kappaletta. Lääkevalmisteen terapeuttisen vasteen puuttumista koskevia ilmoituksia oli 30. Suurin osa näistä koski edellisvuosien tapaan ulkoisesti annettavia loislääkevalmisteita.



Ilmoitusten lukumäärä eläinlajeittain ja lääketyypeittäin on nähtävissä taulukosta (s. 28). Joissain tapauksissa potilas oli saanut useampaa kuin yhtä valmistetta.

Vakaviksi luokiteltavia, tulehduskipulääkkeitä koskevia haittavaikutustapauksia oli vuonna 2008 aiempaa enemmän, 11 kappaletta. Ryvästymä johtui eräiden pidemmän aikavälin sisällä tapahtuneiden haittavaikutusten raportoinnista samalla kerralla. Suurin osa ilmoituksista koski purutablettimuotoista karprofenivalmistetta, jota koirat olivat syöneet jopa useita kymmeniä tabletteja päästyään käsiksi tabletteihin. Oireina koirilla oli ruoansulatuskanavan oireita sekä munuais- ja maksatoiminnan häiriöitä eli tyypillisiä tulehduskipulääkkeiden haittavaikutuksia. Eläimen omistajaa tulisikin ohjeistaa siitä, että lääkkeet, joihin on lisätty makuaineita lääkkeen antamisen helpottamiseksi, tulisi ehdottomasti säilyttää eläinten ulottumattomissa.

Ihmiseen kohdistuneet haittavaikutukset

Ihmiseen kohdistuneista haittavaikutuksesta vastaanotettiin vuonna 2008 edellisiin vuosiin verrattuna poikkeuksellisen monta ilmoitusta. Tämän tyyppiset haittavaikutukset ovat todennäköisesti aliraportoituja, sillä kun eläinlääkevalmisteseen reagoi onkin ihminen eikä eläin, ei aina osata ajatella, että tapaus olisi

hyvä ilmoittaa viranomaiselle tai myyntiluvan haltijalle. Ihmiseen kohdistuneet haittavaikutukset luokitellaan aina vakaviksi.

Ensimmäisessä tapauksessa omistaja oli lääkinnyt koiransa paikallisesti annosteltavalla perimetriinivalmisteella. Pari päivää myöhemmin omistaja rapsutti koiran turkkia lääkkeen annostelukohdasta ja hetken kuluttua omistaja alkoi hikoilla, tuns hen-genahdistusta ja vapisi. Potilaan varpaat ja sormet puutuivat ja vapina levisi koko kehoon. Ambulanssissa hänellä todettiin poikkeuksellisen korkea verenpaine ja kohonnut sydämen lyöntitiheys. Lisähappi helpotti oireita. Sairaalassa potilasta hoidettiin suonensisäisellä nesteytyksellä ja kortikosteroidilla. Potilaan vointi parani ja hän kotiutui sairaalasta samana päivänä. Seuraavana päivänä hän oli oireeton. Tapaus jäi syysuhteeltaan luokittelemattomaksi, sillä ilmoituksen tietojen valossa ei voitu päätellä, oliko oireet voinut aiheuttaa jokin muu syy.

Kahdessa tapauksessa eläinten omistajat saivat oireita sen jälkeen, kun lemmikille oli laitettu deltametriiniä sisältävä kaulapanta. Ensimmäisessä tapauksista perheen mies sai oireita viisi tuntia sen jälkeen, kun vaimo oli laittanut pannan perheen koiralle:

miehen sieraimet tuntuivat tukkoisilta ja silmissä tuntui ärsytys-tä. Myös vaimolla oli outoa tunnetta silmissään. Panta otettiin pois koiran kaulasta ja vietiin ulos talosta. Molempien potilaiden oireet katosivat noin viidessä tunnissa. Tapaus luokiteltiin mahdolliseksi. Toisessa tapauksista eläimen omistaja käsitteli lääkepantaa toistuvasti ottaessaan sitä pois koiran kaulasta ja laittaessaan takaisin, sillä koira ui paljon. Pannan käytön aikana omistaja alkoi tuntea silmien ärsytystä. Parin viikon käytön jälkeen omistajan silmien ärsytys voimistui, silmiä kutitti ja ne olivat punaiset. Omistaja epäili syyksi koiran lääkepantaa, sillä oireet olivat epätyypillisen voimakkaita omistajan normaaleihin allergiaoireisiin verrattuina. Valmisteyhteenvedossa ohjataan omistajaa pesemään kädet pannan käsittelyn jälkeen. Ilmoituksesta ei selvinnyt, noudattiko omistaja ohjetta vai olisiko hän mahdollisesti koskenut käsillä sil-

miinsä pannan käsittelyn jälkeen ennen käsien pesua. Haittavaikutus luokiteltiin mahdolliseksi.

Neljännessä tapauksessa koiraa lääkittiin hydrokortisonia sisältävällä suihkeella. Omistaja suihkutti valmistetta koiran iholle parvekkeella hyvän tuuletuksen varmistamiseksi. Omistajalla oli vuosi aiemmin todettu astma, ja hän sai kaksi kertaa astmakoh-tauksen lääkitessään koiraa. Tapaus luokiteltiin mahdolliseksi, sillä hienojakoinen suihke saattoi ärsyttää omistajan hengitysteitä.

Viidennessä tapauksessa eläinlääkäri injisoi kissaa rauhoittaessaan vahingossa medetomidini-valmistetta sormeensa. Eläinlääkäri meni sairaalaan tarkkailtavaksi. Huimaus ja sekavuus alkoivat noin tunti pistoksen jälkeen. Oireet olivat lieviä eikä esimerkiksi kävelemisessä ollut ongelmia. Oireet kestivät noin 1–1,5 tuntia. Sairaalassa verenpaine, EKG ja verensokeri olivat normaalit. Eläinlääkäri oli sairaalassa tarkkailussa noin 3,5

tuntia ja pääsi sen jälkeen oireetomana kotiin. Tapauksen syy-suhdetta pidettiin todennäköise-nä.

Kuudennessa tapauksessa eläinlääkäri sai töissä täydellisenä vahinkona eläinten eutanasiassa käytettävää mebetsoniumjodidia, embutramidia ja tetrakai-nihydrokloridia sisältävää injektionestettä roiskeina kasvoille ja käsille. Eläinlääkärin kävellessä autolle jalat tuntuivat heikoilta. Sairaalassa todettiin käsien puristusvoiman heikentyneen ja jalkojen sekä käsien nostovoima oli heikentynyt jopa useita tunteja vahingon jälkeen. Henkilöllä oli myös puutumisen tunnetta kieles-sä ja suun ympäristössä. Lämpö-tunto oli paikoin puutteellinen useita tunteja aina iltaan saakka. Eläinlääkäri oli seurannassa yhden vuorokauden ja hänet kotiutettiin seuraavana päivänä, jol-loin kliininen tila oli normaali. Tapaus luokiteltiin todennäköi-sesti lääkevalmisteesta johtuvaksi.

Taulukko. Eläinten haittavaikutusilmoitukset vuodelta 2008 ryhmiteltyinä ATC-koodien mukaan eläinlajeittain (suluissa vakaviksi luokiteltujen haittavaikutusten lukumäärä).

ATC-koodi	Koira	Kissa	Nauta	Hevonen	Eksoottinen eläin	Kala	Sika	Ihminen
QA Ruoansulatuselinten ja aineenvaihduntasairauksien lääkkeet	3 (1)							
QC Sydän- ja verisuoni-sairauksien lääkkeet	1 (1)							
QD Ihotautilääkkeet								1 (1)
QG Sukupuoli- ja virtsaelinten sairauksien lääkkeet, sukupuolihormonit	4		1					
QH Systeemisesti käytettävät hormonivalmisteet					1			
QI Immunologiset valmisteet	55 (4)	21 (5)		8 (2)		1	1 (1)	
QJ Systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet	2 (2)	6 (3)	3 (1)	1	1			
QL Syöpälääkkeet ja immuuni-vasteen muuntajat	3							
QM Tuki- ja liikuntaelinten sairauksien lääkkeet	13 (11)	3 (1)		3 (1)				
QN Hermostoon vaikuttavat lääkkeet	2 (1)	8 (6)		1 (1)				2 (2)
QP Loisten ja hyönteisten häätöön tarkoitetut valmisteet	81 (5)	7		1 (1)				3 (3)
QS Silmä- ja korvatautien lääkkeet	6 (1)							
Ihmislääkevalmisteet	1 (1)	1 (1)						

Tuotantoeläimiin kohdistuneita haittavaikutuksia

Nautoja koskevia ilmoituksia vastaanotettiin vuonna 2008 neljä kappaletta. Yhdessä tapauksista lehmä sai erityisluvallista folitropiinivalmistetta injektiona ja tunti lääkityksen antamisesta lehmälle ilmestyi voimakasta turvotusta silmien, vulvan ja peräaukon ympärille sekä pahkuroita iholle. Tapaus luokiteltiin todennäköiseksi yliherkkyyssreaktioksi. Toisessa tapauksessa lehmä sai bentsyyliipenisilliiniä injektiona mastiitin hoitoon. Muutama tunti myöhemmin huomattiin, että lehmällä oli karvat pystyssä, silmät turvoksissa ja ruumiinlämpö yli 40 astetta. Lehmä sai samana iltana tulehduskipulääkettä ja oli normaali seuraavana aamuna. Tapaus luokiteltiin todennäköiseksi yliherkkyyssreaktioksi.



Kahdessa tapauksessa lehmää hoidettiin penetamaatti-injektiovalmisteella. Toisessa tapauksista eläin kaatui kyljelleen heti injektion jälkeen, kramppasi, ja sillä oli opistotonus. Lehmä nousi itse jonkin ajan kuluttua jaloilleen. Tapauksen tiedot olivat niukat, mutta aikayhteyden vuoksi tapaus luokiteltiin todennäköiseksi. Oireiden perusteella epäiltiin anafylaktista reaktiota tai aineen joutumista suoneen. Toisessa tapauksista lehmä sai valmistetta kohtutulehduksen hoitoon. Kolmantena päivänä omistajan injisoi tuua lääkkeen lehmä kaatui ja alkoi sätkiä sekä kuoli muuta-

man minuutin sisällä. Epäilynä oli anafylaktinen reaktio tai aineen joutuminen suoneen. Tapaus luokiteltiin todennäköiseksi. Valmisteyhteenvedon mukaan penetamaattivalmisteen aiheuttamat anafylaktiset reaktiot ovat harvinaisia.

Kaksi vuoden 2008 ilmoituksista koski sikoja. Ensimmäisessä tapauksessa ripuloiville porsaille oli annettu tylosiinia injektiona *Lawsonia*-infektion hoitoon. Toisena lääkityspäivänä kolme porsasta alkoi täristä ja hikoilla heti injektion jälkeen. Ne jäivät makaamaan ja tärisemään ja ne kuolivat vuorokauden sisällä. Yksi kolmesta porsaasta oli ollut huonokuntoinen jo hoidon aloittamishetkellä. Muilla hoidetuilla ei havaittu ongelmia. Myös yhdelle aiemmin vieroitetulle porsalle oli aloitettu tylosiinilääkitys ripulin takia. Heti ensimmäisen injektion jälkeen porsas oli alkanut täristä ja jäänyt tutisevana makaamaan maahan. Seuraavana aamuna porsas oli vielä maannut eikä se noussut ylös, mutta oli vähän syönyt sen eteen laitettua rehua. Porsas oli pienikasvuinen. Porsaiden ruumiinavausten puuttuessa tapauksen syysuhde jäi luokittelemattomaksi. Lääkityksen ja porsaiden oireiden välillä oli nähtävissä aikayhteys, mutta olisi epätavallista, että useampi kuin yksi porsas saisi yhtäikaa yliherkkyyssreaktion lääkevalmisteesta. On mahdollista, että jo pelkästään porsaiden sairaus saattoi johtaa niiden kuolemaan.

Toisessa tapauksessa emakko-sikalan tiineitä emakoita lääkittiin valnemuliinivalmisteella. Viiden päivän lääkityksen jälkeen eläinlääkäri totesi osalla emakoista ihon punerrusta. Useita emakkoja oli myös luonut ja lääkitys keskeytettiin. Luomiset jatkuivat myös seuraavina päivinä ja osa luoneista emakoista oli sairaita, haluttomia syömään ja nousemaan jalkeille. Valmistetta annettiin emakoille valmisteyhteenvedon ohjeannosta suuremmalla annoksella (*off label*-käyttö). Valmisteen turvallisuutta tiineille sioille ei valmisteyhteenvedon mukaan ole osoitettu. Ema-

koiden ihon punoitus sekä haluttomuus syödä ja nousta jalkeille sopivat valnemuliinin odotettuihin haittoihin. Sen sijaan abortit ovat haittana odottamattomia. Valmisteyhteenvedon mukaan valnemuliinin ja ionoforien yhteiskäyttö voi aiheuttaa vakavia haittoja (ionoforimyrkytyksen oireet). Sikojen saama rehu analysoitiin ionoforikontaminaation varalta ja siitä löydettiin narasiinia. Pleuromutiliinit vaikuttavat sytokromi P450 toimintaan, jolloin saman entsyymin ionoforimetabolia estyy. Kirjallisuudesta ei löydy tietoja siitä, millä annoksilla valmisteiden yhteiskäyttö aiheuttaa haittoja. Kirjallisuusviitteitä pleuromutiliininen tai ionoforien yhdessä tai erikseen aiheuttamista aborteista ei löydy. Narasiinin ja valnemuliinin yhteisvaikutusta aborttien aiheuttajana ei tässä tapauksessa voitu sulkea pois. Lääkkeen annon ja oireiden ilmenemisen välillä oli aikayhteys. Tapauksen syysuhde luokiteltiin mahdolliseksi.

Lääkelaitos kiittää lämpimästi kaikkia haittavaikutusilmoituksen tehneitä ja toivoo ilmoitusaktiivisuuden jatkuvan vähintäänkin samanlaisena myös jatkossa!

Eläimelle annetun lääkevalmisteen haittavaikutuksesta ilmoittaminen

Lääkelaitoksen uudistettu ohje 1/2009 ”Eläimelle annetun lääkevalmisteen haittavaikutuksesta ilmoittaminen” tuli voimaan 1.3.2009. Ensisijaisesti eläinlääkäreille suunnattu ohje korvaa ohjeen 1/2003. Ohjeeseen tehty oleelliset muutokset koskivat säädösviittausten päivittämistä sekä sähköisen ilmoitustavan lisäämistä. Ohje on luettavissa Lääkelaitoksen verkkosivuilta.